Bind in

L'ŒUVRE MÉDICO-CHIRURGICAL

Dr CRITZMAN, Directeur

(20)

Suite

DE

# *Monographies Cliniques*

SUR

## les Questions Nouvelles

en Médecine
en Chirurgie, en Biologie

N° 21

(publié le 10 décembre 1899)

# LA MOELLE OSSEUSE

A L'ÉTAT NORMAL

ET

DANS LES INFECTIONS

PAR MM.

H. ROGER
Professeur agrégé à la Faculté de Paris,
Médecin des hôpitaux.

O. JOSUÉ
Ancien interne lauréat des hôpitaux
de Paris.

Chaque monographie séparément 1 fr. 25

PRIX DE L'ABONNEMENT A 10 MONOGRAPHIES : 10 FRANCS — ÉTRANGER : 12 FRANCS




PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1899

# CONDITIONS DE LA PUBLICATION

La science médicale réalise journellement des progrès incessants; les questions et découvertes vieillissent pour ainsi dire au moment même de leur éclosion. Les traités de médecine et de chirurgie, quelque rapides que soient leurs différentes éditions, auront toujours grand'peine à se tenir au courant.

C'est pour obvier à ce grave inconvénient, auquel les journaux, à cause de leur devoir de donner les nouvelles médicales de toutes sortes et nullement coordonnées, ne sauraient remédier, que nous avons fondé, avec le concours des savants et des praticiens les plus autorisés, un recueil de Monographies destinées à pouvoir être ajoutées par le lecteur même aux traités de médecine et de chirurgie qu'il possède, les tenant ainsi au courant de toutes les innovations et de toutes les grandes découvertes médicales.

Nous tenant essentiellement sur le terrain pratique, nous essayons de donner à chaque problème une formule complète. La valeur et l'importance des questions sont examinées d'une manière critique de façon à constituer un chapitre entier, digne de figurer dans le meilleur traité médico-chirurgical.

La *Médecine* proprement dite, la *Thérapeutique*, la *Chirurgie* et *toutes les spécialités médicales* sont représentées dans notre collection. Les Sciences naturelles n'y seront pas non plus négligées. La *Zoologie*, la *Microbiologie* avec la sérothérapie et les problèmes de l'immunité, la *Chimie biologique* et les toxines trouveront une large place dans cette publication.

Chaque question y est traitée, soit par celui dont les travaux l'ont soulevée, soit par l'un des auteurs les plus compétents, et chacun, homme de science, praticien ou simple étudiant, pourra facilement et sans perte de temps y étudier la question qui l'intéresse. On y trouvera réunies la presque totalité des grandes découvertes médicales traitées d'une manière classique. Par sa nature même, par son but, notre publication doit être et sera absolument éclectique. Elle ne dépendra d'aucune école.

---

*Les* Monographies *n'ont pas de périodicité régulière.*

*Nous publions, aussi souvent qu'il est nécessaire, des fascicules de 30 à 40 pages, dont chacun résume une question à l'ordre du jour, et cela de telle sorte qu'aucune ne puisse être omise au moment opportun.*

---

**Les Éditeurs acceptent des souscriptions payables par avance, pour une série de 10 monographies,** au prix de **10** francs pour la France et **12** francs pour l'étranger.

*Chaque Monographie est vendue séparément 1 fr. 25.*

**Toutes les communications relatives à la Direction doivent être adressées sous le couvert du Dr Critzman, 45, avenue Kléber, à Paris.**

L'ŒUVRE MÉDICO-CHIRURGICAL
— N° 21 —

# LA MOELLE OSSEUSE

## A L'ÉTAT NORMAL ET DANS LES INFECTIONS



PAR MM.

H. ROGER
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ, MÉDECIN DES HÔPITAUX.

O. JOSUÉ
ANCIEN INTERNE LAURÉAT DES HÔPITAUX DE PARIS.

Considérée pendant longtemps comme un tissu de remplissage, ayant simplement pour but d'assurer la solidité de l'os sans en augmenter le poids, la moelle osseuse nous apparaît aujourd'hui comme exerçant dans l'économie des fonctions aussi nombreuses qu'importantes. Cette conception nouvelle ne s'est imposée qu'avec une certaine difficulté. C'est qu'en effet les éléments cellulaires, qui représentent évidemment la partie active, diminuent et disparaissent avec l'âge; de la graisse les remplace, de telle sorte que la moelle semble perdre toute importance fonctionnelle. Elle tombe à l'état de repos. Mais survienne une condition nouvelle, physiologique ou pathologique, qui exige une production de leucocytes ou d'hématies, aussitôt la graisse se résorbe, les cellules prolifèrent et finissent parfois par devenir aussi nombreuses que chez les sujets jeunes; la moelle qui est jaune chez l'adulte, devient rouge, comme au début de la vie : elle reprend le caractère fœtal.

Ces modifications s'observent, à des degrés variés, dans une foule de circonstances; mais elles sont surtout accusées en cas d'infection ou d'intoxication; on sait la part importante que prennent les leucocytes dans la lutte de l'organisme contre les agents pathogènes, microbiens ou toxiques Or nous montrerons que la leucocytose qui se produit dans ces cas a pour point de départ une prolifération des cellules médullaires. L'étude de la moelle osseuse permet donc de saisir un des moments les plus intéressants de la défense leucocytaire de l'organisme : elle nous fait assister à la naissance des cellules migratrices, à leurs transformations successives et à leur maturation

La moelle des os intervient également dans la production ou la rénova-

tion des globules rouges. On peut y observer toute la série des cellules à hémoglobine, dont le nombre et l'aspect varient dans maintes circonstances.

Ainsi, contrairement à ce qui a lieu pour la plupart des autres parties de l'organisme, l'examen histologique suffit à nous renseigner sur le degré d'activité de la moelle osseuse. Les données que fournit le microscope peuvent être complétées par l'analyse chimique, qui a l'avantage de porter sur la totalité du tissu. Les deux méthodes donnent des résultats concordants : par le dosage de l'eau et de la graisse, on apprécie l'activité fonctionnelle de la moelle, mais c'est seulement par l'examen microscopique qu'on peut déterminer quels sont les éléments cellulaires qui entrent en jeu.

Pour comprendre la nature des phénomènes qui se passent dans la moelle osseuse, il faut donc faire des comparaisons continuelles entre l'aspect qu'elle présente dans des conditions pathologiques et celui qu'elle revêt dans les conditions physiologiques. Aussi devrons-nous tout d'abord préciser les caractères anatomiques de ce tissu à l'état normal.

## ANATOMIE NORMALE DE LA MOELLE DES OS

L'étude histologique de la moelle des os comprend deux parties : la topographie, c'est-à-dire la texture du tissu ; la cytologie, c'est-à-dire la structure des cellules.

Pour se rendre compte de la texture de la moelle, de l'agencement des divers éléments qui la constituent, de leurs rapports réciproques, de leur abondance absolue ou relative, c'est à la méthode des coupes qu'il faut s'adresser : elle seule peut fournir les renseignements nécessaires. Quand il s'agit, au contraire, de déterminer la structure des cellules, on doit compléter l'étude des coupes par un autre procédé : il faut examiner les cellules isolées, c'est-à-dire étudier les préparations obtenues par impression de la moelle sur des lames de verre. Mais, nous ne saurions trop le répéter, cette dernière technique, pour intéressante qu'elle soit, ne fournit que des indications incomplètes. Cependant, les histologistes qui ont étudié la moelle n'ont pas employé d'autre méthode : ils ont opéré comme s'il s'agissait d'un amas informe de cellules et non d'un tissu parfaitement organisé : laissant de côté les parties constituantes, ils se sont bornés à décrire les changements que subit l'aspect des cellules, les modifications de leur protoplasma, les variations de leur affinité pour les matières colorantes ; mais ils n'ont pas recherché la disposition réciproque des éléments ; ils ont complètement négligé l'anatomie topographique du tissu. C'est justement cette étude qui nous a permis de saisir les phénomènes de la réaction ostéo-médullaire.

Pour fixer la disposition topographique du tissu médullaire, il faut s'adresser à un animal chez lequel elle soit nette et, pour ainsi dire, schématique. En effet, bien que construite sur le même plan, la moelle osseuse présente, suivant l'espèce qu'on envisage, des différences assez marquées.

C'est chez le lapin que la structure est la plus typique. Nous commencerons donc par étudier la moelle osseuse de cet animal.

## MOELLE OSSEUSE DU LAPIN

Anatomie topographique de la moelle des os du lapin. — Une fois extraite de l'os, la moelle du lapin garde la forme de l'étui qui la contenait. Elle est maintenue par le tissu fibrillaire qui lui sert de trame et dont la partie périphérique, de consistance assez ferme, lui constitue une sorte d'enveloppe. Cependant la moelle s'écrase facilement, ce qui nécessite de grandes précautions pour son extraction.

La coloration du tissu est gris rosé; dans les maladies, la moelle devient souvent rouge, ou, au contraire, blanche et nacrée.

La surface de coupe est nette et permet de distinguer quelquefois un point central, plus rouge, qui représente la section du sinus.

Sur une coupe colorée par la safranine ou par l'éosine et l'hématéine, coupe comprenant toute la largeur de la moelle, et portant sur un point assez éloigné du trou nourricier de l'os, on distingue *trois zones* que leur aspect différent permet de délimiter à première vue. La *zone centrale* est représentée par l'artère principale, à parois épaisses, engainée, dans les trois quarts de sa circonférence, par un large sinus sanguin. La *zone corticale* est formée par des fibrilles anastomosées en un réseau très étroit, qui renferme de nombreuses cellules. C'est la *zone moyenne*, qui représente le véritable tissu médullaire; comme la précédente, elle est constituée par un réseau de fibrilles, mais celles-ci sont minces et déliées; en s'anastomosant, elles circonscrivent de larges aréoles, arrondies ou polygonales. Les espaces ainsi délimités sont occupés par les cellules graisseuses. Aux points nodaux, qui répondent aux angles de plusieurs polygones, on trouve, en général, un amas de quelques cellules, quatre à cinq le plus souvent.

La *zone centrale*, constituée par l'artère entourée de son sinus, forme une sorte d'axe vasculaire qui parcourt la moelle. Le sinus, dont les dimensions sont assez considérables, est limité par les travées fibrillaires. Nous n'avons pu déterminer d'une façon précise si sa cavité se continue directement avec les espaces que laissent entre elles les fibrilles. Sur certaines préparations, il semble bien qu'il en soit ainsi. A un fort grossissement on voit, en effet, deux fibrilles se séparer, à la limite du sinus; elles s'écartent de façon à laisser entre elles un petit espace, sorte d'estuaire par lequel le contenu de la travée paraît se déverser dans le sinus. Mais on peut se demander si cet aspect n'est pas en rapport avec un artifice de préparation, soit que la coupe ait passé obliquement, soit que la fibrille si délicate qui délimite, en d'autres points, le sinus, ait été déchirée par le rasoir.

Le sinus contient des globules rouges auxquels sont mêlés de nombreux leucocytes; on y voit aussi une certaine quantité de substance amorphe, colorée en rose clair par l'éosine; nous retrouverons la même matière répandue dans les travées de la moelle.

La forme du sinus est, en général, ovalaire, quelquefois arrondie. L'ar-

tère centrale présente une disposition assez curieuse. Par les trois quarts de sa circonférence, elle est libre et plonge, pour ainsi dire, dans la cavité du sinus; par l'autre quart, elle est en rapport avec les travées médullaires, dont les fibrilles viennent s'insérer sur sa paroi. Cette disposition de l'artère centrale et du sinus présente quelques modifications, suivant le point de la moelle qu'on examine. Si l'on étudie des coupes portant sur des parties rapprochées du trou nourricier de l'os, on voit le grand sinus quitter sa position centrale et se diriger vers la périphérie; il finit par atteindre la zone corticale et se continue probablement avec la veine médullaire efférente. Aux mêmes régions, l'artère principale devient aussi périphérique, mais, en même temps, elle se dégage du sinus; ces deux vaisseaux, au lieu d'être engainés, deviennent dès lors indépendants. En d'autres points, surtout vers les extrémités osseuses, l'artère peut se diviser en deux ou quatre branches, de sorte que le sinus, très considérable dans ce cas, contient plusieurs artères; chacune d'elles présente la disposition typique déjà décrite; cette anomalie semble d'ailleurs assez rare. Beaucoup plus fréquemment, le sinus et l'artère se bifurquent simultanément; on voit alors plusieurs sinus contenant chacun leur artère. Enfin, si la coupe passe dans une partie de la moelle où les deux vaisseaux se sont déjà quittés, on trouve le sinus nettement délimité sur toute son étendue et, à peu de distance de lui, l'artère plongée en plein tissu médullaire.

La *zone moyenne* constitue, à proprement parler, le parenchyme de la moelle osseuse. Elle contient une grande quantité de graisse; mais celle-ci a été enlevée par le xylol, au cours des manipulations. Ainsi préparée, la zone moyenne présente l'aspect d'un réseau à mailles délicates, analogues à celles d'un filet. Les travées, d'une finesse extrême, sont limitées par de minces fibrilles accolées, laissant entre elles un espace virtuel; dans leur intervalle sont placées les cellules qui, lorsqu'elles se multiplient, décollent les fibrilles, en même temps que diminue la graisse des aréoles intercalaires. A l'état normal, la région moyenne de la moelle est extrêmement pauvre en éléments cellulaires. Ce n'est guère qu'aux points nodaux, où les fibrilles s'écartent un peu, pour constituer la bifurcation de la travée, que l'on trouve quelques amas de cellules plongées au milieu d'une petite quantité de substance amorphe. De plus, on voit, dans la plupart des coupes, six à sept artérioles secondaires qui cheminent parallèlement au grand axe de la moelle ou prennent une direction légèrement oblique. Enfin, mais cette disposition est rare, on peut rencontrer quelques veines situées au milieu des travées médullaires. Si, en certains points, on distingue des vaisseaux capillaires, le plus souvent les globules rouges semblent situés dans l'intervalle des fibrilles; ils forment de petits amas ou bien se trouvent mélangés aux autres éléments. Même quand la congestion est intense, le sang n'est pas contenu dans de véritables capillaires; il est amassé dans les lacunes interfibrillaires.

Dans la *zone corticale*, les aréoles graisseuses sont bien moins volumineuses. Les fibrilles, beaucoup plus serrées, circonscrivent, par leurs anastomoses multiples et dirigées en tous sens, de petites logettes renfermant,

les unes de la matière amorphe, les autres des cellules au nombre d'une ou deux.

Il n'existe pas de vaisseaux lymphatiques dans la moelle des os.

Les nerfs ont été étudiés chez divers animaux et chez l'homme par Gros[1] et surtout par Variot et Rémy[2]. A l'aide de l'imprégnation par le chlorure d'or, ces derniers auteurs ont montré que les nerfs appliqués à la surface des vaisseaux suivent leur trajet et se divisent comme eux. Il existe des fibres à myéline et sans myéline, ces dernières plus nombreuses chez le lapin. On n'a pas décrit de terminaisons nerveuses.

Étude cytologique de la moelle des os du lapin. — La moelle des os renferme deux séries de formes cellulaires qui sont en rapport avec les deux grandes fonctions hématopoiétiques de ce tissu : ce sont les cellules de la série leucocytaire et les cellules de la série hémoglobique. A côté de ces deux grandes classes, on trouve les cellules géantes du tissu médullaire, dont l'aspect est si spécial, et des éléments du tissu conjonctif.

*a. Série leucocytaire.* — Comme l'a montré Ehrlich, c'est dans la moelle des os que naissent les leucocytes dont le protoplasma contient des granulations spécifiques et dont le noyau est déchiqueté, irrégulier, lobé. Ces éléments, qui constituent la majeure partie des globules blancs du sang et qui sont doués de propriétés phagocytaires actives, ont été dénommés *polynucléaires*. Cette appellation, que nous conserverons pour ne pas déroger à l'usage, est cependant défectueuse, car ces cellules ne contiennent qu'un seul noyau. Seulement, celui-ci est contourné sur lui-même, ce qui lui donne l'aspect spécial qui a fait dénommer la cellule. Le protoplasma des leucocytes polynucléaires est rempli de granulations qui ont été décrites par Ehrlich. Les polynucléaires du sang ont pour cellules d'origine des éléments très spéciaux, qu'on ne trouve que dans le tissu médullaire : ce sont les *myélocytes*, qui possèdent un protoplasma contenant des granulations et un noyau régulier et arrondi. On ne constate jamais dans le sang normal de leucocytes granuleux à noyau non déchiqueté; les cellules granuleuses s'y trouvent toujours sous l'aspect de polynucléaires; c'est seulement dans la leucémie myélogène que les leucocytes mononucléaires à granulations apparaissent dans le sang circulant.

Les *myélocytes* peuvent atteindre un volume considérable, jusqu'à 26 $\mu$; en général leurs dimensions oscillent entre 14 $\mu$ et 20 $\mu$. Leur noyau régulier, rond ou ovalaire, occupe fréquemment une position plus ou moins excentrique. Il est assez clair, fixe bien les colorants nucléaires, et présente parfois des parties un peu plus foncées. Son diamètre est, le plus souvent, supérieur à la moitié de celui de la cellule. Le protoplasma se colore peu, mais contient des granulations qui présentent des propriétés spéciales; elles sont analogues à celles que l'on constate dans les polynucléaires du sang circulant, cellules issues des myélocytes.

Certaines de ces granulations prennent fortement les couleurs acides

1. Gros, Sur les nerfs des os, *C. R. Acad. des sciences*, 1846.
2. Variot et Rémy, Sur les nerfs de la moelle des os, *Journal de l'anatomie et de la physiologie*. 1880, vol. 16, p. 273.

(éosine, orange, fuchsine acide). Ce sont les granulations $\alpha$ ou *éosinophiles* (myélocytes éosinophiles). Elles sont brillantes, réfringentes et de forme arrondie. Il en est d'autres qui se trouvent dans un grand nombre de cellules et présentent beaucoup d'analogies avec les granulations $\alpha$; elles s'en distinguent par la coloration noirâtre qu'elles prennent dans le mélange éosine-aurantia-nigrosine et dans le triacide; ce sont les *pseudoo-ésinophiles* ou granulations $\beta$. On trouve aussi des éléments contenant des granulations dites *basophiles* qui ne se colorent que par les couleurs basiques d'aniline, c'est-à-dire le bleu de méthylène, le violet de dahlia, la thionine, qui leur donne une teinte tirant sur le rouge (granulations $\gamma$ et $\delta$). Enfin les cellules, qui déjà sur des préparations par simple impression se montrent de beaucoup les plus nombreuses, sont celles qui présentent des granulations *neutrophiles* ou $\varepsilon$. Ces granulations ne fixent ni les couleurs acides ni les couleurs basiques d'aniline; elles apparaissent dans les préparations ainsi traitées comme des grains incolores qui, situés au devant du noyau et dans le protoplasma, donnent à la cellule un aspect perforé; la même apparence s'observe d'ailleurs dans les cellules à grains basophiles colorés par les couleurs acides, l'éosine par exemple. Si ces matières colorantes séparées n'ont aucune action sur les granulations neutrophiles, il n'en est plus de même quand on emploie un mélange de substances acides et basiques, notamment le réactif triacide d'Ehrlich. Ce dernier colore les granulations éosinophiles en orange, les neutrophiles en violet, l'hémoglobine en orange, les basophiles restant incolores. Telles sont les granulations que l'on peut trouver dans les myélocytes. Ce sont les mêmes grains que l'on constate dans les polynucléaires du sang circulant. Voilà déjà une raison pour supposer qu'il y a des rapports intimes entre ces deux ordres d'éléments cellulaires. Cette conception trouve une nouvelle confirmation dans une constatation assez simple. Entre le myélocyte et le polynucléaire du sang on observe toute une série d'intermédiaires. On peut suivre toutes les étapes de la transformation de l'élément à noyau arrondi et régulier de la moelle en leucocyte à noyau irrégulier et déchiqueté ou polynucléaire du sang. Ce sont d'abord des cellules pourvues d'un noyau ovalaire, mais très allongé; à un degré de plus, le noyau subit un étranglement à la partie centrale, ou bien présente quelques bosselures, quelques irrégularités; souvent il est contourné en fer à cheval; de telle sorte qu'il finit par donner à la cellule l'aspect du polynucléaire typique qui se trouve également dans le tissu médullaire. Ajoutons que tous ces éléments contiennent des granulations spécifiques. Ainsi la filiation s'établit nettement et facilement : le myélocyte à gros noyau ovalaire donne naissance au globule blanc polynucléaire que nous retrouvons dans le sang.

Ces éléments conservent leur spécificité pendant toute leur évolution; amais, par exemple, on ne voit un éosinophile se transformer en neutrophile, jamais une même cellule ne contient plusieurs espèces de granulations, comme l'a prétendu Arnold. Ces différentes variétés semblent former, sinon des espèces distinctes, du moins des séries parallèles d'éléments. Ehrlich a montré cependant que les myélocytes éosinopiles très jeunes pos-

sèdent une certaine affinité pour les substances basiques; mais cette affinité disparaît rapidement; ce fait explique peut-être les résultats divergents de certains auteurs.

En résumé, on observe dans la moelle des os des mononucléaires à granulations ou myélocytes et tous les intermédiaires entre ceux-ci et les polynucléaires granulés; enfin on trouve également un certain nombre de polynucléaires à granulations, tels qu'ils existent dans le sang.

Suivant Dominici [1], les cellules à granulations neutrophiles auraient pour origine des éléments à noyau unique entouré d'un protoplasma basophile sans granulations. Ces constatations ont été confirmées dans un travail de Pappenheim [2] publié peu de temps après celui de Dominici. D'après Pappenheim ces mêmes éléments donneraient naissance, dans la moelle osseuse embryonnaire, aux éosinophiles et aux globules rouges.

*b. Série hémoglobique.* — Dans la moelle des os se forment également les globules rouges du sang; on y constate en effet la présence de toute une série d'éléments particuliers contenant de l'hémoglobine; ces cellules doivent être décrites avec soin.

Ce sont d'abord les *globules rouges nucléés*, qui ont été découverts presque simultanément par Neumann [3] et par Bizzozzero [4]. Ils sont caractérisés par ce fait qu'ils possèdent un protoplasma présentant les réactions de l'hémoglobine et qu'ils contiennent un noyau. On ne les observe bien qu'en étudiant des préparations obtenues par impression de la moelle sur une lame. La plupart d'entre eux sont remarquables par l'affinité extrêmement vive de leur noyau pour les colorants nucléaires; ils rentrent dans la classe des *normoblastes* d'Ehrlich. Ce sont des cellules ayant à peu près le volume des globules rouges ordinaires, c'est-à-dire mesurant de 6 à 8 μ de diamètre, souvent ronds, à contours nets comme les hématies; ils présentent parfois un contour un peu irrégulier, ovalaire ou polyédrique par pression réciproque. Le noyau fixe énergiquement la matière colorante; dans les préparations traitées par l'éosine et l'hématéine il prend une teinte uniformément noire, sans trace de réseau chromatique; il ressemble à une tache d'encre et, par l'intensité de la coloration, appelle aussitôt l'attention de l'observateur. Ce noyau est nettement délimité par un contour qui semble fait à l'emporte-pièce; il est régulièrement arrondi et, en général, peu volumineux : il ne dépasse pas 3 μ dans une cellule de 6,7 et souvent il est beaucoup plus petit. Quelques cellules renferment deux noyaux, parfois de dimensions inégales; quelques autres en contiennent trois ou quatre, mais cela est exceptionnel. Le noyau est tantôt situé au centre du normoblaste;

1. Dominici, Des éléments basophiles de la moelle osseuse, *Soc. de biologie*, 29 juillet 1899, p. 721.

2. A. Pappenheim, Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des rothen Knochenmarkes einiger Saugethiere, *Virchow's Archiv*, 10 août 1899, vol. 157, p. 19.

3. Neumann, Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung, *Centralb.*, oct. 1868, p. 689; — *Id. Arch. der Heilkunde*, 1869, t. X, p. 68.

4. Bizzozzero, Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa, *Gazetta medica italiana lombardia*, nov. 1868; — *ibid*, 1869, n° 2.

tantôt rejeté vers la périphérie; dans certain cas, il devient tangeant au bord, parfois même il est à moitié expulsé de la cellule; mais ce dernier aspect, comme nous le verrons plus loin, a été considéré comme dû à un artifice de préparation.

On observe encore quelques cellules volumineuses mesurant en moyenne 10 μ.; elles renferment un noyau qui se colore en noir comme celui des précédentes, mais d'une façon moins uniforme et dont les dimensions sont beaucoup plus considérables : au lieu d'être régulièrement arrondi, ce noyau est déchiqueté et dessine parfois une sorte de rosace, dont les prolongements radiés pénètrent dans la mince couche protoplasmique qui l'entoure.

Le protoplasma des normoblastes se colore en rouge cuivre par l'éosine, ce qui tient à la présence d'hémoglobine. Mais cette substance, comme l'a montré M. Malassez, est moins adhérente que dans les hématies ordinaires. Elle disparaît facilement dans les préparations imparfaitement fixées; il est, le plus souvent, impossible de la constater dans les coupes, alors que les globules rouges sont parfaitement colorés et différenciés.

D'autres hématies nucléées ont un aspect différent. Ce sont des cellules volumineuses dont le noyau, beaucoup moins coloré, présente une teinte violet clair avec quelques taches plus foncées. Entre ces éléments et les normoblastes typiques, on trouve tous les intermédiaires, on voit le noyau devenir de plus en plus petit et de plus en plus foncé, comme si la substance nucléaire se concentrait. A mesure que le noyau diminue, la couche protoplasmique devient plus grande et plus riche en hémoglobine. Enfin on trouve parfois des globules rouges, de volume moyen, qui contiennent un noyau en couronne, formé par un petit réseau de substance nucléaire dont M. Malassez a comparé l'aspect à celui du corail (noyau coralliforme). Nous verrons plus loin l'importance de ces différentes formes au point de vue de la formation des globules rouges.

Ajoutons que l'on trouve quelques rares normoblastes présentant des figures karyokinétiques.

Enfin la moelle osseuse renferme encore des globules rouges ordinaires en nombre variable, soit mélangés aux autres variétés de cellules, soit contenus dans les vaisseaux sanguins.

Tels sont les aspects sous lesquels se présentent les cellules à hémoglobine. Or ces éléments donnant naissance aux globules rouges ordinaires, on doit se demander comment se fait la transformation. Les auteurs ayant observé des faits différents ou ne les ayant pas interprétés de même façon, ont émis des théories assez disparates. Les uns ont supposé que le noyau se détruit dans le normoblaste de sorte que la partie protoplasmique hémoglobinifère de la cellule subsiste seule : telle fut la conception d'abord soutenue, puis abandonnée par Neumann et Bizzozzero. D'autres histologistes, parmi lesquels Rindfleisch, se basant sur des figures qui sont peut-être dues à une fixation défectueuse du tissu, admettent que le noyau est expulsé de la cellule; cet exode accompli, il ne resterait plus qu'un globule sans noyau. Fort différente est la théorie de M. Malassez. Pour ce savant, le globule rouge à noyau émettrait des bourgeons protoplasmiques qui

auraient le volume des hématies et, en se détachant de la cellule mère, constitueraient ces éléments. Pour nous, les préparations obtenues par impression et fixation au moyen de l'alcool-éther nous semblent établir que le noyau disparaît; il est peu à peu envahi et comme remplacé par le protoplasma hémoglobinifère, ou, ce qui revient au même, il se dissout dans celui-ci. On voit en effet un certain nombre de globules dont le noyau est gros et assez pâle, puis d'autres à contours festonnés où le protoplasma semble pénétrer le noyau, dont on ne retrouve plus que des fragments.

Si nous cherchions maintenant à nous rendre compte de l'origine des cellules hémoglobinifères, nous nous heurtons aux mêmes incertitudes. Certains supposent que ces éléments sont le résultat de la transformation des globules blancs. Cette opinion a été d'abord soutenue par Neumann et Bizzozzero, qui plus tard l'ont abandonnée, et par Obrastzov. Kölliker, Osler, Rindfleisch restent dans le doute. En réalité, il est impossible d'observer

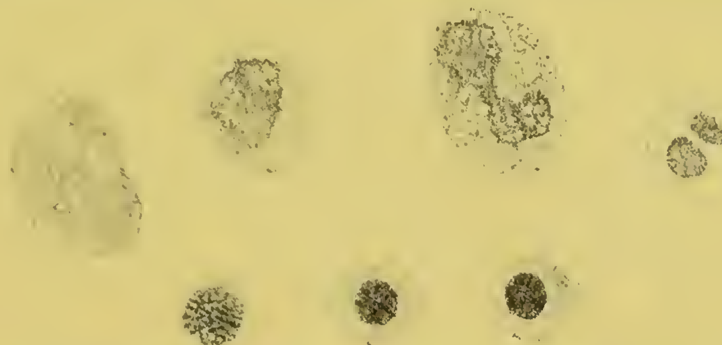


Fig. 1. — *Cellules de la moelle des os.* — Rangée supérieure de gauche à droite : 1° Cellule constituée par un noyau volumineux et un protoplasma très mince. — 2° Myélocyte. — 3° Cellule intermédiaire entre les myélocytes et les polynucléaires. — 4° Polynucléaire. Ces trois dernières cellules renferment des granulations non colorées par l'éosine. — Rangée inférieure. Trois globules rouges nucléés contenant des noyaux d'aspects différents.

des formes intermédiaires dont la filiation et les rapports soient assez nets pour permettre d'affirmer cette transformation. Même remarque pour la théorie de la dégénérescence des leucocytes hyalins de Pouchet; il faut ajouter d'ailleurs que l'infiltration hémoglobique du protoplasma n'a pas les caractères d'un processus dégénératif. D'autres auteurs admettent que les éléments hémoglobinifères se forment aux dépens des cellules de la moelle. Suivant Foa et Salvioli les grandes cellules à noyau bourgeonnant de Bizzozzero donneraient naissance à des éléments hyalins qui se chargeraient ensuite d'hémoglobine. Enfin Malassez a décrit de nombreuses formes cellulaires qui permettraient de suivre la mode de formation des hématies nucléées.

On trouve en effet dans les préparations toute une série d'éléments qui subissent des transformations successives et finissent par aboutir au normoblaste et au globule rouge. On constate d'abord des noyaux qui présentant les mêmes caractères que ceux des gros globules rouges nucléés et sont entourés d'une couche de protoplasma si mince qu'il est difficile de la distinguer. Il nous est impossible de préciser l'origine de ces cellules spéciales; le noyau est pâle, étalé, ovalaire, avec quelques portions plus foncées. Puis

on constate des cellules avec un gros noyau, encore semblable au précédent, mais plus foncé; en même temps le protoplasma, plus apparent, prend la teinte de l'hémoglobine. Puis, peu à peu le noyau se condense, devient noir par l'action de l'hématéine; le protoplasma se charge d'hémoglobine et le volume de la cellule diminue; on arrive ainsi au normoblaste. Le noyau du normoblaste continue à se dissoudre, devient plus petit et finit par disparaitre; alors le globule rouge adulte est constitué. Telle est la filiation des cellules à hémoglobine jusqu'à leur stade parfait.

c. *Cellules géantes.* — Les cellules géantes se présentent sous plusieurs aspects. Leur protoplasma est coloré en rose plus ou moins foncé et, quelquefois, prend vivement la couleur. Leur forme est variable : tantôt les éléments sont arrondis, tantôt triangulaires ou ovalaires, parfois irréguliers. Ils mesurent en général de 27 à 40 μ. Quelques-uns, très petits, n'ont que 21 μ,5 et contiennent un gros noyau vésiculeux assez analogue à celui des myélocytes. Le noyau, vivement teinté en violet, présente des dimensions qui varient en général de 16 à 20 μ. Il peut affecter plusieurs dispositions : souvent il forme au centre de la cellule une masse arrondie d'aspect mûriforme; à un très fort grossissement, il paraît constitué par une sorte de masse cylindroïde contournée sur elle-même, d'où s'échappent des bourgeons latéraux. Le noyau est limité par une mince membrane nucléaire et parcouru par un fin réseau chromatique avec des points nodaux; il siège le plus souvent au centre de la cellule, mais se trouve quelquefois refoulé vers l'un de ses pôles. Le noyau n'est pas toujours unique; on peut trouver cinq à six noyaux secondaires, moins colorés que ceux des cellules précédentes et groupés en fer à cheval ou en couronne. Enfin il existe quelques rares cellules géantes mesurant en moyenne 24 μ, arrondies et semblant simplement constituées par un noyau.

Le mode de division de ces cellules a donné lieu à d'intéressantes discussions. Arnold[1] y a décrit un nouveau processus : la fragmentation indirecte. La chromatine se dissout dans le suc nucléaire, tout le noyau se colore d'une façon intense et diffuse. Puis la chromatine s'accumule en certains points, où se formeront des noyaux jeunes; enfin le protoplasma se fragmente. Denys[2] n'a jamais constaté ce mode de division. Les figures observées seraient, suivant Demarbeix[3], l'indice d'une altération cadavérique. Pour Denys on trouve dans les cellules géantes deux modes de division. Le noyau peut se diviser inégalement en deux ou plusieurs portions : l'une est très volumineuse, les autres ont le volume des globules blancs et restent enfermées dans la cellule mère (sténose). Les cellules filles finissent par remplir la cellule mère, le noyau principal et la membrane de celle-ci disparaissent et les éléments nouveaux sont mis en liberté. D'autres fois les cellules géantes se divisent par cinèse multiple, un même

1. Arnold, Beobachtungen über Kerne und Kerntheilungen in den Zellen des Knochenmarkes, *Virchow's Archiv*, vol. XCIII, 1883, et *ibid.*, XCVII, 1884.

2. Denys, La cytodiérèse des cellules géantes et des petites cellules incolores de la moelle des os, *La Cellule*, t. II, 1886, p. 245.

3. Demarbaix, Dégénérescence des cellules géantes de la moelle des os, *La Cellule*, t. V, 1889, p. 27.

noyau présentant des figures karyokinétiques dans plusieurs plans, pour aboutir à la formation d'un certain nombre de cellules filles.

*d. Éléments du tissu conjonctif.* — Les éléments du tissu conjonctif se présentent sous l'aspect de cellules oblongues appliquées sur les travées de la moelle et pourvues d'un noyau plus ou moins allongé.

Les cellules graisseuses, dont la graisse a été dissoute et entraînée par les réactifs, ont l'aspect d'une vésicule vide dont la paroi très mince est appliquée sur les fibrilles qui limitent la travée et l'aréole; sur cette paroi se voit un noyau grêle et allongé.

Ajoutons que l'on trouve souvent dans la travée une certaine quantité de substance amorphe colorée en rose par l'éosine et semblant agglutiner les éléments cellulaires.

Moelle osseuse du jeune lapin. — Chez les lapins dont le poids ne dépasse pas un kilogramme, la moelle, de coloration rouge, est parcourue par de nombreux capillaires et renferme une assez grande quantité de sang. Le tissu aréolaire est nettement dessiné; mais les aréoles sont petites et, par conséquent, la graisse est peu abondante. Les travées sont remplies de cellules appartenant aux diverses variétés. Les éosinophiles sont très nombreuses; la plupart sont à l'état de myélocytes, quelques-unes à l'état de polynucléaires, d'autres présentent des formes intermédiaires entre les deux types extrêmes. On trouve aussi un certain nombre de myélocytes neutrophiles, d'abondants normoblastes, tandis que les basophiles font défaut.

En examinant la moelle d'animaux de plus en plus âgés, on voit la graisse augmenter de quantité; les cellules disparaissent et, chez les gros animaux, ne se rencontrent plus qu'à l'état d'unités isolées, au moins dans la partie moyenne de la moelle du fémur; car, vers les épiphyses, les éléments cellulaires restent assez nombreux. Dans le tibia, au contraire, la portion avoisinant l'épiphyse inférieure subit de bonne heure la transformation graisseuse.

## MOELLE OSSEUSE DE L'HOMME ADULTE

Nous avons étudié la disposition du tissu médullaire de l'homme adulte, en prélevant la moelle au niveau du tiers supérieur du fémur suivant le procédé que nous avons indiqué [1].

Ce qui frappe tout d'abord quand on examine à un faible grossissement une coupe de moelle osseuse humaine normale, c'est qu'elle n'est pas, comme celle du lapin, nettement divisée en trois régions; on ne trouve pas un sinus central avec son artère, une couche moyenne aréolaire et une zone corticale formée par un tissu fibrillaire condensé et bourré de cellules. On constate sur la coupe la présence de plusieurs sinus, dans lesquels se terminent les lacunes pleines de sang qui occupent l'intérieur des travées du

1. Roger et Josué, Des modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection staphylococcique, *Soc. de biologie*, 27 mars 1897, et Josué, Thèse de Paris, 1898.

tissu aréolaire. Ces sinus sont beaucoup plus petits et beaucoup moins bien délimités que chez le lapin. Quelques-uns, entourant plus ou moins régulièrement une artère, semblent former le centre d'une petite région distincte, d'une sorte de lobule. Mais cette distribution est loin d'être régulière : bien des sinus ne contiennent pas de vaisseaux et, d'autre part, il existe des artères volumineuses qui ne sont pas renfermées dans la cavité d'un sinus ou qui ne sont pourvues que d'une gaine très incomplète; enfin, parfois, on ne voit aucun vaisseau sanguin. Cependant, quand on examine une moelle pathologique, et que l'on compare des parties proliférées à d'autres qui le sont moins, il semble que la distribution des modifications de la moelle soit plus ou moins nettement commandée par la disposition des sinus. On voit enfin, sur la coupe, des artérioles assez nombreuses et quelquefois des veines à parois normalement constituées.

La moelle osseuse de l'homme est formée, comme celle du lapin, par un tissu aréolaire à mailles remplies de graisse; mais les travées sont plus déliées et les globules rouges qu'elles renferment sont plus abondants. Par contre, le nombre des cellules est beaucoup moins considérable. A peine voit-on par place une ou deux cellules appartenant pour la plupart au groupe des normoblastes ou des myélocytes. Quelques-uns de ces derniers contiennent des granulations éosinophiles. Fait remarquable, on ne rencontre pas de cellules géantes à l'état normal. La moelle de l'homme est donc beaucoup moins riche en éléments cellulaires que la moelle du lapin adulte; elle semble présenter une tendance plus marquée vers l'évolution conjonctive, car elle renferme un grand nombre de cellules fusiformes appliquées contre les parois trabéculaires.

Non seulement il n'y a pas de couches séparant les différentes parties de la moelle et délimitant des lobules nets, mais même à la périphérie de la coupe on ne voit pas de couche corticale formée par la condensation des fibrilles comparable à celle qu'on trouve chez le lapin. La moelle humaine est simplement limitée à la périphérie par une fibrille un peu plus épaisse que celles du reste de la coupe.

## MOELLE OSSEUSE DU COBAYE

Tout ce que nous venons de dire démontre que la moelle osseuse, bien que construite sur le même plan, présente des différences assez marquées suivant l'espèce qu'on envisage. Et, en effet, le tissu médullaire du cobaye, important à connaître puisqu'il s'agit d'un animal de laboratoire, est intéressant à étudier à cause de certaines particularités curieuses que nous avons signalées [1].

Nos recherches ont porté sur des cobayes jeunes et sur des animaux de poids élevé, dépassant 700 grammes. Dès l'ouverture du fémur on remarque

1. Roger et Josué, Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye, *Soc. de biologie*, 29 juillet 1899, p. 726.

la coloration rouge et la consistance molle de la moelle osseuse. Par suite de la fluidité du tissu, on éprouve quelque difficulté à l'extraire de l'os.

En examinant les coupes, même à un faible grossissement, on est frappé du nombre considérable d'éléments cellulaires qui s'y trouvent. Tandis que chez le lapin le tissu apparaît comme formé par de minces travées renfermant quelques cellules peu nombreuses, chez le cobaye, même adulte, les éléments graisseux sont rares; ils sont beaucoup moins abondants que chez un lapereau. La coupe est constituée par une masse de cellules parsemée de quelques éléments graisseux. Contrairement à ce que l'on observe chez le lapin, on ne voit pas un sinus central engainant aux trois quarts l'artère principale. Le sinus veineux existe, mais il est peu développé; il chemine parallèlement à l'artère, séparé d'elle par une quantité plus ou moins grande de tissu médullaire. Le système vasculaire est complété par un certain nombre de capillaires remplis de sang. La topographie du tissu est donc moins nette, moins régionale que chez d'autres animaux.

A un fort grossissement, on constate que les cellules sans granulations sont les plus nombreuses. Les pseudo-éosinophiles viennent immédiatement après; Ehrlich avait déjà noté l'abondance de ces dernières cellules dans la moelle osseuse du cobaye. Les neutrophiles sont par contre très rares, ce qui répond bien aux constatations hématologiques de Kurloff. Les cellules à grains basophiles sont tout à fait exceptionnelles. Les cellules géantes sont très nombreuses. Les normoblastes sont d'une extrême abondance; ils sont mêlés à une certaine quantité de globules rouges ordinaires.

Les cellules à granulations se présentent sous l'aspect de myélocytes et de polynucléaires, ces deux variétés étant unies par toute la série des intermédiaires. On constate quelques éléments contenant des granulations très volumineuses, arrondies, régulières, se colorant en rose très pâle par l'éosine et fort différentes des éosinophiles.

Par contre les éléments ne contenant pas du tout de granulations sont de beaucoup les plus abondants. On trouve, en effet, des globules blancs à noyau réniforme ou déchiqueté (polynucléaires) dont le protoplasma, vivement coloré par l'éosine, ne renferme pas de granulations.

Les cellules à hémoglobine ne présentent rien de particulier.

Les cellules géantes ont un aspect très spécial. Elles sont formées par de grandes masses de protoplasma à contours plus ou moins réguliers, contenant quatre à cinq noyaux isolés ou un noyau en boudin, irrégulier et bosselé; un fin réseau parcourt la substance nucléaire et donne au noyau un aspect analogue à celui des mononucléaires de la moelle. Parfois il semble qu'un noyau de la cellule géante, entouré d'une certaine quantité de protoplasma, se sépare de l'élément pour constituer un myélocyte.

Si l'on compare la moelle des os du cobaye au sang de cet animal, on constate qu'il y a concordance absolue. Dans le sang, les leucocytes polynucléaires sans granulations et à granulations β sont extrêmement nombreux; ils remplacent les polynucléaires neutrophiles : ceux-ci sont aussi rares chez le cobaye qu'ils sont abondants chez l'homme. L'étude histologique de la moelle osseuse, en montrant l'absence presque complète des cellules à grains

ɛ et l'abondance extrême des pseudo-éosinophiles et des éléments sans granulations, permettait jusqu'à un certain point de prévoir ces divers résultats.

Le cobaye présente donc une formule myélo-hématique différente de celles de l'homme et du lapin.

## COMPOSITION CHIMIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE

Il nous a semblé intéressant de contrôler et de compléter par l'analyse chimique les résultats fournis par l'étude histologique. Les examens microscopiques, s'ils ont l'avantage de nous renseigner sur la nature et la disposition réciproque des éléments, ont l'inconvénient de ne porter que sur des portions restreintes. L'analyse chimique, au contraire, englobe la plus grande partie du tissu : elle donne une moyenne plus exacte de sa constitution. Or les chiffres que nous avons obtenus cadrent tout à fait avec les résultats histologiques.

Étudions d'abord la moelle osseuse du lapin. Si l'animal est jeune, la graisse est relativement peu abondante, tandis que l'eau représente 75 p. 100 du tissu : c'est à peu près la proportion qu'on trouve dans les organes les plus actifs, le foie par exemple. Puis, à mesure que l'animal vieillit, l'eau diminue et la graisse augmente, de telle sorte que chez les animaux adultes la graisse est plus abondante que l'eau. La quantité d'eau contenue dans les autres tissus subit aussi des variations aux différentes époques de la vie; mais les changements sont moins marqués.

Pour qu'on puisse se rendre compte de la valeur des modifications survenues dans la moelle osseuse, nous avons cru intéressant de rapporter trois analyses portant sur des animaux de poids très différent.

| Poids des animaux. | Cerveau. | Rate. | Reins. | Muscles. | Foie. | Moelle épinière. | Moelle osseuse. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 910-1010 | 80,75 | 80,02 | 79,97 | 78,23 | 76,01 | 72,56 | 75,39 |
| 1830 | 79,80 | 79,39 | 79,17 | 77,75 | 72,39 | 69,99 | 51,69 |
| 2880 | 79,25 | 77,36 | 75,8 | 75,6 | 71,06 | 66,9 | 34 |

En même temps que l'eau, les autres parties constituantes subissent des modifications non moins marquées. La graisse, qui représente 11,26 p. 100 chez les animaux jeunes, s'élève progressivement à 30 et finit par dépasser 50 p. 100. Nous avons dosé encore les albumines et les matières insolubles. Les albumines ont été obtenues en épuisant le tissu par de l'eau salée à 9 p. 1000 et en pesant le précipité que produit l'adjonction du réactif acéto-phéniqué. Les matières insolubles comprennent le résidu qui subsiste après épuisement du tissu par l'eau salée, l'alcool et l'éther; elles contiennent, entre autres substances, les matières albuminoïdes qui ont subi la coagulation.

Le tableau suivant fera saisir, mieux que toute description, le résultat fourni par nos analyses.

| Poids des animaux | I 910-1020gr | II 1830gr | III 2295-2315gr | IV 2880gr |
|---|---|---|---|---|
| Eau | 75,39 | 51,69 | 31,9 | 34 |
| Graisse | 11,26 | 32,75 | 50,76 | 50,85 |
| Albumine | 2,05 | 1,53 | 0,77 | 1,03 |
| Mat. insolubles | 8,51 | 3,23 | 2,76 | 3,77 |
| Total | 97,21 | 89,20 | 86,19 | 89,65 |

Remarque. — Les lapins de l'exp. III étaient très vieux : ils étaient au laboratoire depuis près d'un an.

On peut donc conclure que, chez les animaux jeunes, la moelle osseuse est un tissu très actif, bien qu'elle contienne déjà une quantité de graisse de beaucoup supérieure à celle qu'on trouve dans le reste de l'économie. A mesure que l'animal vieillit, les parties actives, eau, albumine soluble, substances insolubles diminuent, tandis que la graisse augmente dans de grandes proportions.

Si on étudie le cobaye, qui conserve une moelle active, même à l'âge adulte, on trouve des chiffres différents. Un dosage portant sur la moelle des os d'un cobaye de 780 gr. a donné 70,56 p. 100 d'eau et 9,81 de graisse.

Enfin nous avons encore étudié à ce point de vue la moelle du veau et la moelle du bœuf; chez le premier, nous avons trouvé 39,19 d'eau et 47,94 de graisse; chez le second 6,71 d'eau et 82,74 de graisse.

## PHYSIOLOGIE DE LA MOELLE OSSEUSE

La description anatomique et histologique de la moelle osseuse permet de comprendre son rôle hématopoiétique. Nous avons vu par suite de quelles transformations les cellules à hémoglobine finissent par donner naissance aux globules rouges adultes ou érythrocytes. Si quelques détails sont encore discutés par les auteurs, il est permis d'ores et déjà d'attribuer à la moelle osseuse le rôle principal et peut-être même unique dans la constitution de ces éléments. D'autre part nous avons montré comment la cellule médullaire ou myélocyte arrive, en passant par des transitions insensibles, à constituer le polynucléaire à granulations que l'on trouve dans le sang. Ces deux fonctions si importantes, dont l'anatomie démontre déjà la réalité, ont été l'objet de recherches expérimentales.

Certains auteurs ont tenté de mettre en lumière le rôle hématopoiétique en cherchant à restreindre ou à activer la formation des globules rouges. Danilewsky et Selensky [1] ont montré dans cet ordre d'idées que l'injection intrapéritonéale de rate ou de moelle osseuse jeune accroît, chez les animaux en expérience, le nombre des globules rouges nucléés. Si l'on augmente la masse sanguine, comme l'a fait Rebustello [2], en injectant du sang

1. Danilewsky und Selensky, Ueber die Blutbildende Eigenschaft der Milz und des Knochenmarkes, *Pfluger's Archiv*, LXI, p. 264.
2. Rebustello, Influence de l'augmentation de la masse sanguine sur le pouvoir hématopoiétique de la moelle osseuse, *Archives de biologie*. XXII, I, 1894.

dans la cavité abdominale du chien et du cobaye, on constate une diminution manifeste du nombre des globules rouges néoformés par la moelle osseuse. D'autre part, les saignées répétées amènent une augmentation considérable des éléments colorés de la moelle et font apparaître beaucoup de figures karyokinétiques. Ces derniers résultats, signalés par Bizzozzero et ses élèves, sont contestés par M. Hayem [1]. Quoi qu'il en soit, ces différentes recherches expérimentales confirment ce que le simple examen histologique nous avait déjà appris.

La deuxième fonction du tissu médullaire, dont nous montrerons l'importance en étudiant les modifications de la moelle dans les maladies, a été également étudiée par de nombreux expérimentateurs.

Bizzozzero, après avoir constaté que pendant l'été la moelle osseuse de la grenouille est en état d'activité et présente un aspect lymphoïde, tandis que, pendant l'hiver, elle est graisseuse, c'est-à-dire au repos, recherche le nombre des éléments blancs et des cellules rouges dans le sang de ces animaux, aux deux périodes de l'année. La proportion, qui est de 3,88 leucocytes pour 100 érythrocytes en hiver, monte en été à 8,97 pour 100. Il semble donc bien que dans ce cas le nombre des globules blancs du sang est en rapport avec l'état de la moelle des os.

Neumann [2] a recherché directement le nombre des globules blancs dans le sang de la veine du fémur de la grenouille. Il découvre cette veine et comprime l'os avec une pince; un peu de sang s'écoule du vaisseau incisé; ce sang, que l'on peut recueillir à l'aide d'un tube capillaire, contient un grand nombre de globules blancs.

Des expériences analogues peuvent être faites sur des mammifères. Opérant sur le chien, Roïetzky [3] compte les globules blancs de l'artère nourricière du tibia et de la veine correspondante. A l'état normal il y a un peu plus de leucocytes dans la veine que dans l'artère, mais cette différence n'excède pas ce que l'on observe dans toutes les régions du corps. Au contraire, chez des chiens présentant de la leucocytose pathologique, le nombre des globules blancs est beaucoup plus grand dans la veine; les globules, que cet auteur considère comme des leucocytes âgés (globules blancs mûrs) sont les plus abondants.

Arnold [4] cherche également, mais par des moyens différents, à démontrer le passage dans le sang des globules blancs formés dans la moelle. Il injecte à des lapins, dans le canal médullaire du fémur, des poudres inertes, cinabre ou noir de fumée, tenues en suspension dans de l'eau salée. Les grains colorés sont englobés par les cellules de la moelle et se retrouvent bientôt dans les globules blancs que renferment les différents organes. Comme on pourrait objecter que la matière colorante a diffusé dans le sang par suite des désordres qu'a dû provoquer l'injection du liquide, sous une cer-

1. Hayem, *Du sang*, p. 602, 1889.
2. Neumann, *Berliner klin. Wochenschrift*, 1878, p. 131.
3. P. Roïetzky, *Arch. des sciences biologiques* (Saint-Pétersbourg), V, p. 241, 1897.
4. Arnold, Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarkes, *Virchow's Archiv*, vol. 140, 1895, p. 411.

taine pression, Arnold reprend l'expérience. Il introduit dans l'os des cylindres de gomme renfermant les mêmes substances et il obtient des résultats identiques. Il insère dans le tissu médullaire un fil de fer et il retrouve, dans la moelle et dans les organes, des cellules contenant un sel de fer sous forme de grains jaunes. Ces expériences établissent donc le passage des globules blancs de la moelle osseuse dans le sang et dans les diverses parties de l'économie.

Quelques auteurs ont encore attribué une autre fonction à la moelle des os. Ce tissu serait un centre de réfection des globules rouges décrépits : ceux-ci seraient amenés dans la moelle osseuse, y seraient remaniés et transformés en globules neufs, ou bien leur matière colorante servirait à la formation de nouveaux globules. La présence de blocs de pigment dans certaines cellules des moelles en activité semble bien démontrer que des globules rouges y sont détruits.

Ce n'est pas seulement dans la production des éléments figurés du sang que la moelle osseuse joue un rôle; elle semble également capable de donner naissance, surtout dans les cas pathologiques, à des matières solubles; celles-ci résultant toujours d'une sécrétion cellulaire, la prolifération qu'on observe au cours des maladies peut être invoquée en faveur de cette conception. Heidenhain a voulu préciser davantage; il pense qu'il faut localiser la fonction sécrétoire dans les cellules géantes; l'expérience démontre, en effet, que ces éléments sont dénués, à peu près totalement, de la propriété d'englober les corps étrangers.

Nous croyons inutile d'insister sur les propriétés reconnues depuis longtemps à la moelle osseuse. On sait depuis Duverney, Bichat, Cruveilhier, Gros, que ce tissu est doué d'une vive sensibilité, surtout dans les parties qui avoisinent l'os et dans celles qui sont rapprochées du canal nourricier. A peine si nous avons besoin de rappeler le rôle de ce tissu dans la nutrition et la régénération des os [1]. Enfin, si la moelle sécrète, elle est capable d'absorber. Les expériences déjà anciennes de Dubuisson-Christot [2] établissent que les substances introduites dans le canal médullaire des os longs passent rapidement dans la circulation, plus rapidement même que lorsque l'injection est poussée dans le péritoine ou dans le foie. On peut rapprocher de ces faits la résorption facile de la graisse et son passage dans le sang, en cas de fracture ou d'ostéomyélite.

En résumé, la moelle osseuse peut être considérée aujourd'hui comme remplissant des fonctions hématopoiétiques extrêmement importantes. Elle agit peut-être en sécrétant des substances; elle agit surtout en fournissant à l'organisme les éléments figurés, leucocytes et érythrocytes, dont il a besoin.

1. Ollier, De la moelle des os et de son rôle dans l'ossification, *Journal de la physiologie*, 1863; — Goujon, Recherches exp. sur les propriétés physiologiques de la moelle, *Journal d'anatomie et de physiologie*, 1869.

2. Dubuisson-Christot, *Sur la moelle des os longs*, Thèse de Paris, 1865.

## RÉACTION DE LA MOELLE OSSEUSE

### ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

La moelle osseuse, dont les fonctions sont déjà si importantes à l'état hygide, devient, dans nombre d'infections et d'intoxications, le centre de la défense de l'organisme. Ce rôle, que nous avons essayé de mettre en lumière dans une série de travaux, n'avait été étudié avant nous que d'une façon incomplète ou par des méthodes défectueuses. Quelques auteurs avaient signalé des modifications de la moelle osseuse sans en saisir la nature ni la signification. D'autres s'étaient contentés d'examiner le sang et avaient affirmé que les recherches hématologiques suffisaient à renseigner sur l'état de la moelle osseuse.

Dès 1873, Golgi[1] avait étudié les modifications de la moelle osseuse dans la variole. Puis Busch[2] montra que la moelle des os, du côté opposé à celui où il produisait une ostéomyélite chez le chien, devenait rouge, molle et présentait les caractères de la moelle lymphoïde et proliférée; mais il ne comprit pas la véritable signification de cette modification. Dans un important travail, sur lequel nous reviendrons plus loin, Grohé[3] décrivit l'aspect de la moelle osseuse dans un grand nombre de maladies. Tornier[4], opérant sur la grenouille, vit des myéloplaxes, qui, normalement, feraient défaut chez cet animal, apparaître dans la moelle consécutivement à l'inoculation d'un bacille court dont la nature n'a pas été déterminée. Il faut faire une mention spéciale des travaux d'Ehrlich et de ses élèves. Cet auteur a montré, en effet, que les diverses variétés de leucocytes à granulations prennent naissance dans la moelle osseuse; par conséquent c'est seulement par suite d'une suractivité de ce tissu que ces cellules peuvent augmenter de nombre dans le sang.

En décembre 1896[5], nous avons exposé nos premières recherches sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations et nous avons essayé de mettre en évidence les importantes modifications de structure et de texture de ce tissu. En novembre de la même année, Dominici[6] avait constaté l'apparition de globules rouges nucléés dans le sang de lapins infectés; il attribuait ce phénomène à la réaction de la moelle, dont il s'était contenté, à ce moment, de signaler certaines modifications orga-

1. Golgi, Sulle alterazioni del midello del ossa nel vainolo, *Rivista clinica di Bologna*. 1873, p. 238.

2. Busch, Ueber die Veranderung des Markes der langen Bohrenknochen bei experimentellerregter Entzundung eines derselben. *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1er avril 1878, p. 173, n° 13.

3. Grohé, Ueber des Verhalten des Knochenmarkes in verschiedenen Krankheitszuständen, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1881, n° 44, et 1884, n° 15.

4. Tornier, Thèse de Breslau. 1890.

5. Roger et Josué, Recherches expérimentales sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations, *Société de biologie*, 12 déc. 1896, p. 1038.

6. Dominici. Tumeur de l'ampoule de Vater, *Soc. Anat.*, 1896, p. 708; septicémie expérimentale à globules rouges nucléés, *ibid.*, 1896, p. 714, et *Presse Médicale*, 1897, n° 17, 27 février, p. 90.

noleptiques; depuis, il a publié sur la question d'intéressantes recherches. Vers la même époque Trambusti[1] avait étudié la moelle osseuse du cobaye dans la diphtérie; dans un mémoire fort remarquable il insistait sur les signes d'activité fonctionnelle que cette maladie impose aux cellules de la moelle. Il avait compris la signification des modifications qu'il observait, mais n'avait pu constater la prolifération et la multiplication des éléments figurés, puisqu'il s'était adressé à un animal dont le tissu médullaire est normalement formé par une masse énorme de cellules qui remplissent toute la coupe.

La réaction de la moelle des os ne se traduit pas seulement par des modifications cellulaires, indices d'une activité plus grande, mais encore par des changements topographiques qu'on peut constater facilement sur les coupes, même en les examinant à l'œil nu. La moelle osseuse donnant naissance aux cellules douées de propriétés phagocytaires, quand celles-ci seront plus nombreuses dans le sang le tissu médullaire renfermera, en plus grande quantité, les cellules d'origine ou myélocytes, les formes intermédiaires, enfin les polynucléaires eux-mêmes. Par conséquent le tissu sera envahi par d'innombrables cellules de toute espèce qui transforment la coupe en une véritable nappe cellulaire. En donnant naissance à ces leucocytes destinés à englober, à digérer, à détruire les germes pathogènes, la moelle osseuse joue donc un rôle de première importance dans la défense de l'organisme; elle lui fournit l'armée qui détruira l'envahisseur. Aussi est-ce au moment du danger que ce tissu devient le plus actif.

Aussi bien son rôle semble-t-il plus complexe. Bien que la démonstration directe fasse défaut, il est très vraisemblable que la moelle osseuse est douée de propriétés sécrétoires et antitoxiques. La preuve en est dans la multiplication des cellules médullaires au cours de diverses intoxications et consécutivement à l'introduction de certains sérums.

Cette réaction de la moelle osseuse s'observe dans des circonstances multiples. Prenons comme exemple l'infection staphylococcique que nous avons étudiée tout d'abord[2].

La méthode des coupes nous a permis de mettre en lumière les modifications extrêmement profondes, notamment l'augmentation du nombre des cellules, que détermine l'infection par le staphylocoque doré. Nos recherches ont porté sur des lapins adultes pesant de 2000 à 3200 gr. Nous les avons choisis aussi lourds afin d'être certains que leur moelle présentait le type adipeux; nous avons vu, en effet, que les éléments cellulaires sont très abondants chez les jeunes animaux, qu'ils diminuent avec l'âge et, chez les adultes, sont remplacés par de la graisse. En opérant sur des sujets d'âges différents, on s'exposerait à des erreurs inévitables.

Si l'on emploie une culture de virulence moyenne, on peut suivre facilement les modifications qui se produisent dans la moelle osseuse, à la suite d'une inoculation sous-cutanée. Quarante-huit heures après l'injection de

1. Trambusti, *Ricerche citologiche sul Midollo delle ossa nella difterite*, Firenze, 1896.
2. Roger et Josué, Recherches sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations, *Soc. de biologie*, 12 déc. 1896, p. 1038; *Société anatomique*, 19 fév. 1897, p. 193; *Presse médicale*, 13 mars 1897, p. 113.

1 cc., la lésion locale, c'est-à-dire la suppuration, commence. A ce moment la leucocytose est à son maximum; on trouve en effet, que les leucocytes se sont élevés de 12 ou 15 mille à 30 ou 40 mille par millimètre cube. Si on sacrifie l'animal, on constate que la moelle est rouge et un peu diffluente. Sur les coupes histologiques, on retrouve facilement la structure aréolaire normale; mais le tissu est fortement congestionné, les travées sont pleines de globules rouges. En même temps, les cellules médullaires ont augmenté de nombre; elles sont surtout abondantes dans les parties périphériques.

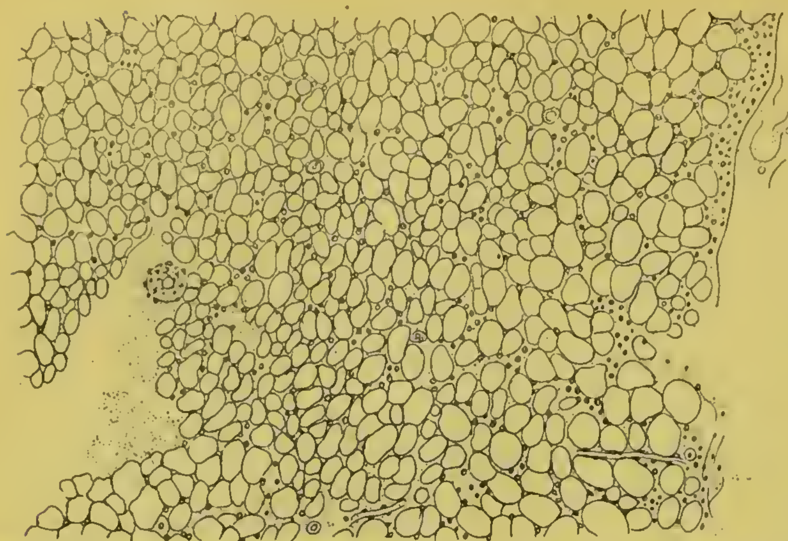


Fig. 2. — *Moelle osseuse de lapin normal.* — A gauche le sinus avec son artère. A droite la couche corticale. Au centre le tissu aréolaire grêle contenant peu de cellules.

Au troisième jour, bien que la leucocytose ait légèrement diminué, les modifications sont beaucoup plus accentuées et plus étendues. Le grand sinus est bourré de cellules. L'aspect aréolaire, nettement dessiné à la périphérie, est à peine marqué dans les parties centrales de la zone moyenne; les cellules ont tout envahi; elles forment une large nappe, dans laquelle on ne distingue qu'en certains points quelques aréoles, extrêmement petites, qui rappellent encore la disposition normale.

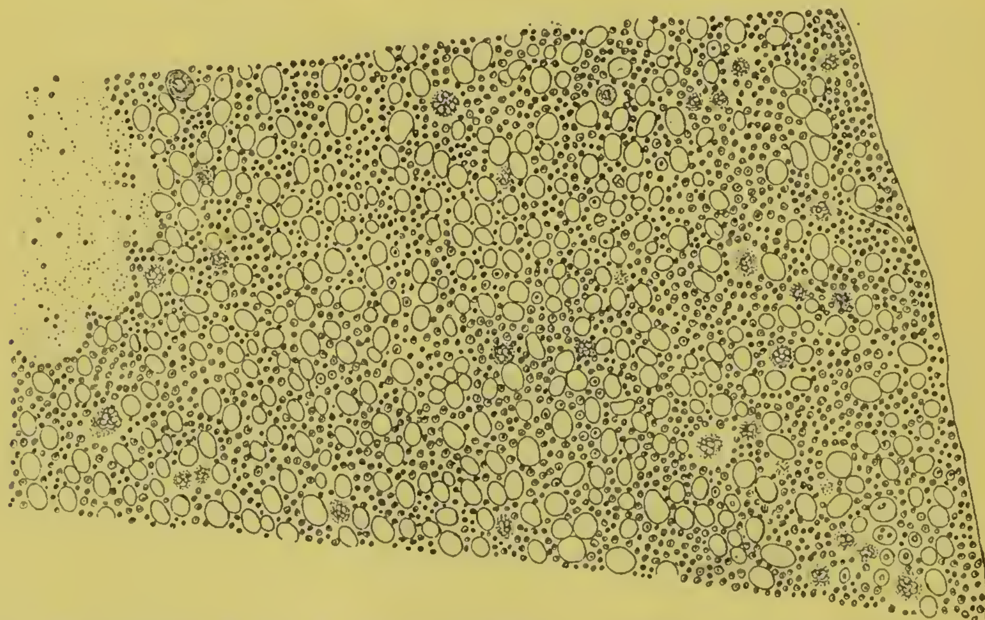


Fig. 3. — *Moelle osseuse de lapin en réaction neutrophile.* — Augmentation considérable du nombre des cellules, diminution du volume des aréoles graissouses. (*Comparer avec la fig. 2.*)

Le cinquième jour, la moelle est simplement constituée par des cellules entremêlées à des globules rouges et accumulées en grand nombre sur certains points. Le tissu est traversé par des fibrilles fortement épaissies et anastomosées de façon à former des logettes pleines de cellules : il n'y a plus trace de la disposition normale, plus d'aréoles pleines de graisse.

Au bout de quinze jours, on constate en quelque sorte la régression du processus : comme chez l'animal précédent les fibrilles sont fortement épaissies; elles circonscrivent également des loges pleines de cellules; en quelques endroits, les éléments cellulaires sont disposés de telle façon qu'on aurait pu croire, au premier abord, qu'il s'agissait d'un acinus glandulaire. Mais ce qui différencie cette préparation de la précédente, c'est que la congestion n'existe plus, que les cellules sont moins nombreuses; sur plusieurs points, la disposition normale tend à reparaître : on trouve de nouveau des aréoles pleines de graisse, remarquables seulement par leurs petites dimensions.

Les éléments cellulaires de toutes les variétés sont augmentés de nombre. Mais ce sont surtout les myélocytes ou gros mononucléaires à granulations qui sont abondants. Outre ces cellules spéciales à la moelle des os, on constate que les formes intermédiaires entre celles-ci et les polynucléaires sont également proliférées. Cette augmentation ne porte pas sur toutes les variétés de myélocytes. Les cellules contenant des grains neutrophiles sont de beaucoup les plus nombreuses, ce qui répond à la leucocytose polynucléaire neutrophile que provoque l'infection staphylococcique. Cette abondance des éléments neutrophiles permet de différencier une moelle, qui a réagi sous l'influence de l'infection, d'une moelle de jeune animal. Dans cette dernière, ce sont les éosinophiles qui prédominent.

En même temps que le nombre des cellules est augmenté, leur volume est souvent plus grand qu'à l'état normal. Certaines présentent des indices d'irritation : le noyau est plus foncé, la chromatine plus colorée; ou bien le noyau est très volumineux et vésiculeux. Par places on trouve de petits amas de grosses granulations se colorant comme la substance nucléaire et représentant sans doute des vestiges de noyaux fragmentés.

Les cellules éosinophiles sont également plus nombreuses qu'à l'état normal, mais elles sont bien moins abondantes que les éléments précédents.

Mélangés aux autres variétés de cellules, on trouve encore des globules rouges nucléés, qui sont très nombreux et augmentés de volume.

Les cellules géantes sont abondamment répandues. On constate par places un assez grand nombre de gros noyaux mûriformes, fortement colorés par l'hématéine. Mais ce sont les grosses cellules géantes qui prédominent. Chez les animaux tués au bout de quarante-huit heures, elles ont le même aspect qu'à l'état normal, mais sont déjà plus volumineuses : elles mesurent 45 et même 50 $\mu$ au lieu de 27 à 40 $\mu$. Au troisième jour, on en voit qui se sont allongées de façon à former des ellipses qui mesurent 64 sur 30 $\mu$ et même 85 sur 40 $\mu$; d'autres présentent des prolongements; d'autres enfin ne sont plus pourvues de contours nets, de sorte que leurs limites deviennent indécises. Dans plusieurs cellules, les noyaux sont fragmentés et

quelquefois les fragments sont disposés en traînées parallèles. Ailleurs les noyaux se colorent mal; ils peuvent même disparaître et la cellule n'est plus constituée que par une masse uniformément rose. Les noyaux présentent parfois de petites vacuoles; mais c'est surtout dans le protoplasma qu'on en observe. On voit aussi, par places, des cellules géantes contenant dans leur intérieur une ou plusieurs cellules plus petites qui ont sans doute pénétré dans le protoplasma de la grande cellule, puisque celle-ci ne semble pas douée de mouvements actifs. Les cellules englobées ne sont représentées que par un noyau ou un fragment de noyau, situé dans une sorte de vacuole, c'est-à-dire entouré d'une zone incolore qui représente peut-être le reste du protoplasma devenu incapable de fixer les matières colorantes.

Les jours suivants, le nombre et l'aspect des cellules géantes ne se modifient guère : on trouve encore des inclusions de cellules, des modifications du noyau, des vacuoles protoplasmiques, mais on ne voit plus de cellules à prolongements. C'est le même aspect au quinzième jour, seulement les lésions dégénératives et les vacuoles sont plus rares.

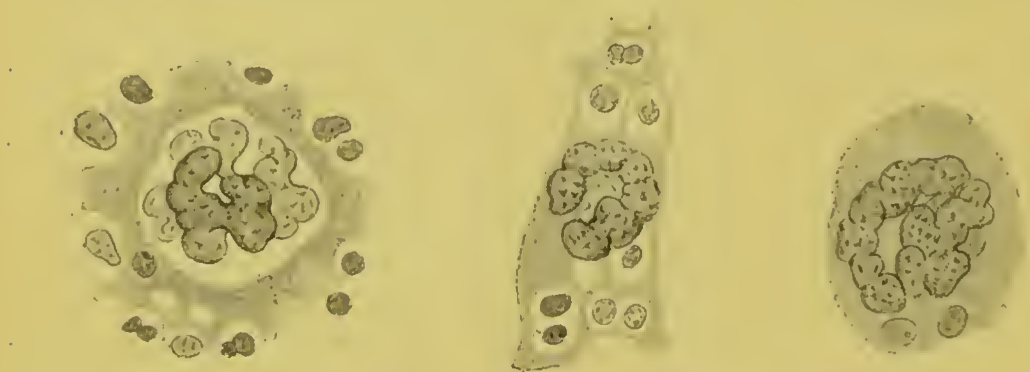


Fig. 4. — *Cellules géantes d'une moelle en réaction* — Ces cellules très volumineuses présentent de nombreuses inclusions cellulaires.

En somme, tous les éléments cellulaires augmentent de nombre et de volume, ils sont en état de suractivité; ils finissent par constituer la totalité du tissu médullaire, et leur développement a pour conséquence nécessaire la disparition de la graisse. L'élément inerte qui forme à l'état normal, ou plutôt à l'état de repos, la plus grande partie du tissu, cède la place aux éléments actifs. Mais, contrairement à ce qu'aurait pu faire supposer le développement si considérable des cellules, on ne trouve que fort peu de figures karyokinétiques.

Ajoutons qu'il existe par places des masses pigmentaires arrondies, réfringentes, formées souvent de plusieurs grains accolés, dont la teinte est jaunâtre sur les coupes non colorées, jaune rosé avec reflets cuivrés dans les préparations traitées par l'éosine. Rarement libres, ces masses sont le plus souvent contenues dans le protoplasma des cellules. Elles se colorent en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque; elles sont donc constituées par des sels de fer. Par contre, le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique ne les colorent pas en bleu de Prusse; mais si l'on détruit au moyen de la potasse les matières organiques qui entourent les granulations pigmentaires et empêchent les réactifs de les atteindre, la coloration bleue appa-

raît. La présence de ces amas de pigment semble indiquer que les éléments chargés d'hémoglobine se détruisent dans la moelle qui est devenue active.

La réaction médullaire est beaucoup plus rapide quand, par une inoculation intra-veineuse, on introduit les germes dans le sang. Dans ce cas elle est déjà bien marquée au bout de vingt-quatre heures; le troisième jour, époque où l'animal va succomber, les cellules sont fort abondantes et se présentent sous les aspects que nous avons signalés plus haut. Les cellules géantes sont très nombreuses et très volumineuses : elles sont creusées de vacuoles renfermant les petites cellules qui ont été englobées. Enfin, ce qui prouve bien avec quelle rapidité le processus évolue, c'est que déjà, au troisième jour, les fibrilles du tissu sont souvent épaissies.

Les modifications histologiques qui surviennent dans la moelle osseuse sous l'influence de l'infection, s'accompagnent de modifications chimiques. La graisse se résorbe; tandis que l'eau, les albumines, les matières insolubles augmentent de quantité. Il en résulte que le tissu perd les caractères qu'il avait acquis chez l'adulte et reprend la constitution qu'il possédait dans le jeune âge.

Il est évident que le changement est d'autant plus marqué que l'infection est plus profonde. Cependant une lésion locale, même circonscrite, provoque déjà un effet très notable. Chez un lapin pesant 2 700 grammes, nous pratiquons une inoculation sous-cutanée de staphylocoque; quatre jours plus tard, l'animal, qui paraît en bonne santé, est sacrifié. On ne trouve à l'autopsie qu'un phlegmon circonscrit. Cependant la graisse, dont la quantité devrait dépasser 50 pour 100, est tombée à 27,53, tandis que l'eau est montée à 52,75. Injectons maintenant le microbe dans le péritoine; l'infection est beaucoup plus grave; l'animal succombe au troisième jour et l'autopsie révèle une vaste suppuration de la séreuse abdominale. Cette fois-ci on trouve 9,59 pour 100 de graisse, et 75 pour 100 d'eau. Les inoculations intra-veineuses, qu'elles provoquent une septicémie rapide ou lente, ont le même effet. Dans un cas, les animaux réinoculés à plusieurs reprises avec des cultures peu virulentes succombèrent au onzième jour : il n'y avait plus que 4 pour 100 de graisse, trois fois moins que chez les lapereaux, douze fois moins que chez un lapin adulte du même poids.

Pour qu'on puisse se rendre compte de la nature et de l'intensité des modifications survenues dans la moelle, nous avons résumé dans un tableau les résultats que nous avons obtenus. Nous mettons en regard les analyses portant sur des animaux normaux d'âges différents : on jugera ainsi de l'étendue des réactions ostéo-médullaires.

| | ANIMAUX NORMAUX | | | | ANIMAUX INOCULÉS | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
| Poids des animaux..... | gr. 910-1010 | gr. 1830 | gr. 2295-2315 | gr. 2880 | gr. 2700 | gr. 2330 | gr. 2375 | gr. 2430-2550 |
| Analyse chimique. | | | | | | | | |
| Eau.......... | 75,39 | 51,69 | 31,9 | 34 | 52,75 | 74,98 | 77,97 | 77,9 |
| Graisse....... | 11,26 | 32,75 | 50,76 | 50,85 | 27,53 | 9,59 | » | 4,01 |
| Alb. soluble.. | 2,05 | 1,53 | 0,77 | 1,03 | 1,57 | 2,77 | 4,14 | 2,65 |
| Mat. insol.... | 8,51 | 3,23 | 2,76 | 3,77 | 5,99 | 4,16 | 7,86 | 10,19 |
| Totaux.... | 97,21 | 89,20 | 86,19 | 89,65 | 87,84 | 91,30 | » | 94,75 |

*Remarques :*

Exp. III. — Analyses portant sur deux lapins très vieux, au laboratoire depuis près d'un an.

Exp. V. — Inoculation sous-cutanée. Phlegmon localisé. Animal tué le quatrième jour.

Exp. VI. — Inoculation intra-péritonéale. Péritonite. Mort au troisième jour.

Exp. VII. — Inoculation intra-veineuse. Septicémie. Mort au troisième jour (graisse non dosée).

Exp. VIII. — Inoculation intra-veineuse à plusieurs reprises. Septicémie. Mort au onzième jour.

Ces chiffres sont la preuve de la grande activité vitale qu'acquiert la moelle osseuse dans l'infection. Que voyons-nous en effet? L'albumine, la substance active et vivante, augmente dans des proportions considérables en même temps que l'eau destinée à la solubiliser et à favoriser son action. Par contre la graisse, réserve alimentaire en même temps que tissu de remplissage, diminue et parfois disparaît presque; elle laisse la place aux substances vraiment actives et peut-être leur fournit les éléments nécessaires à leur rapide développement. En présence de ces résultats on peut se demander à nouveau si le tissu médullaire quand il réagit n'est pas doué de propriétés sécrétoires importantes. Malheureusement les expériences que nous avons tentées dans ce sens ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants, et les auteurs qui se sont occupés de la question ne semblent pas avoir été plus heureux. Dans le même ordre d'idées, disons que les essais d'opothérapie médullaire tentés par MM. Charrin et Chassevant, Gilbert et Garnier ont été négatifs.

En résumé, la moelle osseuse réagit dans l'infection staphylococcique en donnant surtout naissance aux cellules à grains neutrophiles destinés à englober les germes : ce sont ces éléments qui prédominent. Cependant les autres variétés sont également très abondantes; on trouve de nombreuses cellules géantes et, dans une moindre proportion, du moins par rapport à l'état normal, les normoblastes et toutes les cellules de la série hémoglobique. Une question doit être posée : une autre variété de cellules peut-elle se multiplier d'une façon prédominante ou exclusive? En un mot existe-t-il des réactions neutrophiliques, éosinophiliques, normoblastiques?

On doit reconnaître tout d'abord qu'il n'y a jamais multiplication absolument exclusive d'une seule variété de cellules. Dans les cas que nous avons examinés, il y avait bien prédominance d'une variété d'éléments, mais toujours il y avait un certain degré de prolifération et d'irritation des autres espèces; c'est d'ailleurs ce que nous avons constaté dans la réaction neutrophilique des suppurations et de certaines infections où, comme nous l'avons vu, il y a également multiplication des autres variétés de cellules.

On n'a jamais étudié directement la moelle osseuse dans les cas d'éosinophilie. Cependant comme ces cellules naissent dans le tissu médullaire, tout porte à croire que l'augmentation des leucocytes éosinophiles dans le sang doit être liée à une multiplication des myélocytes éosinophiles dans la moelle osseuse.

Quant à la réaction normoblastique de la moelle des os, nous l'avons

observée à la suite d'injections de sérum chez les animaux [1]. Commençons par l'exemple le plus marquant de cette sorte de réaction, l'action du sérum antidiphtérique. Mais pour saisir les modifications déterminées par l'antitoxine, il nous faut étudier successivement l'action de la toxine, de la toxine associée à l'antitoxine, de l'antitoxine seule. Dans les trois cas, la moelle osseuse réagit rapidement et énergiquement. C'est ce que démontrent nettement les analyses chimiques que nous croyons intéressant de reproduire.

| | TOXINE DIPHTÉRIQUE | | | | | TOXINE ET SÉRUM | | SÉRUM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | gr. | gr. | gr. | gr. | gr. | gr. | gr. | gr. |
| Poids des animaux. | 1980 | 2005 | 2050 | 1870 | 1925 | 2190 | 2050 | 1830 |
| Quantité injectée. | $0^{cc},1$ | $0^{cc},05$ | $0^{cc},075$ | $0^{cc},1$ | $0^{cc},03$ | 0,01 T. + 1 S. | 0,01 T. + 1 S. | $1^{cc}$ |
| Survie............ | 2 jours | 2 jours | 3 jours | 3 jours | 9 jours | 3 jours | 5 jours | 4 jours |
| Analyse chimique. | | | | | | | | |
| Eau.......... | 70,42 | 82,24 | 69 8 | 72,37 | 86,87 | 63,2 | 69,96 | 86,14 |
| Graisse....... | 13,17 | 2,91 | 15,55 | 9,78 | 0,77 | 22,27 | 22,15 | 2,69 |
| Albumine..... | 2 | 3,46 | 4,4 | 3,73 | 4,01 | 1,79 | 1,9 | » |
| Mat. insolubles. | 5,17 | 7,84 | 3,2 | 6 | 6,34 | 5,53 | 6,15 | » |
| Total..... | 90,76 | 96,45 | 92,87 | 91,88 | 97,99 | 92,79 | 96,16 | » |

On pourrait donc croire, au premier abord que la toxine et l'antitoxine suscitent des réactions semblables. Il n'en est rien, comme le démontre l'examen histologique.

Vingt-quatre heures après l'injection sous-cutanée de toxine diphtérique, les cellules de la moelle osseuse ont considérablement augmenté de nombre; les normoblastes sont très abondants, du moins au centre de la coupe; à la périphérie, ce sont les éléments de la série leucocytaire qui dominent, en même temps qu'il existe une congestion assez intense. Au bout de quarante-huit heures, la prolifération cellulaire est beaucoup plus marquée, mais le nombre des normoblastes a relativement peu augmenté; ce sont les myélocytes neutrophiles et les formes de transition qui sont les plus nombreuses. Le quatrième jour ces éléments prédominent de beaucoup; il y a de nombreuses cellules géantes présentant des inclusions cellulaires; la graisse a disparu. On trouve quelques normoblastes mélangés aux autres celluls.

Chez des animaux ayant reçu la toxine sous la peau d'un flanc et le sérum du côté opposé, la réaction semble déjà porter plus spécialement sur les globules rouges à noyau. Au bout de quarante-huit heures les myélocytes neutrophiles et les éléments de transition avec les polynucléaires sont abondants, les normoblastes sont cependant déjà plus nombreux que lorsqu'on injecte la toxine seule. Mais vers le quatrième jour les éléments à hémoglobine prennent le dessus; ils sont beaucoup plus nombreux que les autres cellules et envahissent presque toute la coupe à laquelle ils donnent un aspect très spécial, même à un faible grossissement.

Si nous injectons à l'animal du sérum antidiphtérique, nous obtenons

1. Roger et Josué, Action de la toxine et de l'antitoxine diphtériques sur la moelle des os, *Soc. de biologie*, 9 janv. 1897, p. 14; — Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse. *ibid.*, 10 avril, p. 363.

une réaction de la moelle osseuse bien autrement élective et spéciale. Avec un centimètre cube, on constate déjà au bout de vingt-quatre heures une prolifération très marquée de petits éléments ronds à noyau très foncé qui ne sont autres que les globules rouges nucléés ; les autres variétés sont relativement peu abondantes; on trouve un grand nombre de cellules géantes. Au bout de deux et quatre jours les normoblastes sont si nombreux qu'ils semblent constituer à eux seuls toute la partie cellulaire de la moelle osseuse. Si les animaux ont été sacrifiés huit jours après avoir reçu sous la peau 4 cc. de sérum antidiphtérique, presque toute la coupe est occupée par des normoblastes; les aréoles graisseuses ont presque disparu; il y a quelques éléments à grains neutrophiles, de rares cellules éosinophiles. Les noyaux des normoblastes, très foncés et réfringents, ronds, assez régulièrement disposés, donnent à la coupe un aspect granité particulier. Dans cette nappe de cellules uniformes on voit se détacher un certain nombre de cellules géantes.

Les préparations par impression, obtenues avec de semblables moelles, montrent presque uniquement des globules rouges nucléés, de tous volumes, depuis les grosses cellules à noyau relativement pâle avec peu de protoplasma hémoglobinifère, jusqu'au normoblaste à petit noyau coloré presque en noir par l'hématéine. Ces préparations permettent d'étudier facilement les différentes formes de globules rouges à noyaux et leur mode de formation. Par place on trouve également quelques grands globules nucléés présentant des noyaux en multiplication indirecte; on constate aussi quelques figures karyokinétiques dans de moyens normoblastes.

La réaction normoblastique de moelle osseuse ne se produit pas au même degré quand on injecte du sérum de lapin normal sous la peau d'un autre lapin. Elle est moins vive et surtout infiniment moins élective qu'avec le sérum antidiphtérique. Le sérum de cheval amène une prolifération plus marquée des normoblastes que le sérum de lapin normal. Le sérum antitétanique a la même action que le sérum de cheval normal.

La moelle osseuse réagit donc sous l'influence des sérums, et elle réagit de façon spéciale. Il y a une action spécifique dans ce cas sur les éléments à hémoglobine. Cette réaction normoblastique peu intense avec le sérum de lapin, plus marquée avec le sérum de cheval normal ou le sérum antitétanique, atteint son maximum d'intensité et d'élection quand on injecte du sérum antidiphtérique. Ces expériences démontrent nettement qu'il existe une réaction normoblastique spéciale du tissu médullaire.

Nous venons de fixer et de préciser les caractères des réactions de la moelle osseuse chez le lapin. Nous avons montré quelles sont les particularités anatomiques de ce tissu, indices de la part qu'il prend dans la défense de l'organisme. Cette réaction, comme nous l'avons vu, n'est pas un processus toujours identique à lui-même, mais présente souvent d'importantes variantes. Il nous faut maintenant passer en revue les différentes circonstances où on a déterminé cette réaction. Cependant, nous conformant au plan adopté, il est bien des cas où nous ne pourrons donner qu'une descrip-

tion incomplète dans ce chapitre, nous réservant de revenir plus loin sur les lésions observées. Celles-ci peuvent en effet se surajouter aux phénomènes réactionnels de la moelle et leur imprimer des caractères spéciaux. Pour le moment, nous laisserons de côté tout ce qui a trait aux lésions dégénératives ou inflammatoires dont la moelle osseuse peut être le siège.

Parmi les infections aiguës, nous pouvons signaler l'infection streptococcique qui provoque des modifications semblables à celles de l'infection staphylococcique. Les résultats sont analogues dans le charbon : les myélocytes sont très nombreux; il y a beaucoup de globules rouges nucléés et des cellules géantes, mais en même temps les éléments subissent rapidement la dégénérescence et la nécrose. Il nous faut citer encore les infections colibacillaire et typhique qui déterminent chez le lapin l'apparition d'hématies nucléées dans le sang : ce phénomène semble indiquer, comme l'admet M. Dominici, une réaction de la moelle osseuse. MM. Haushalter et Spillmann[1] ont déterminé aussi des réactions médullaires dans des circonstances très variées. Leurs expériences ont porté sur une série de 28 jeunes animaux d'espèces différentes. Ils ont inoculé dans les veines ou sous la peau des toxines de colibacille et de staphylocoque, injecté du staphylocoque dans la trachée, fait ingérer du coli délayé dans du lait : en même temps ils ont placé certains animaux dans des conditions hygiéniques défavorables. Dans tous les cas, les cellules médullaires ont proliféré à des degrés divers.

Les modifications ne sont pas moins marquées dans les infections chroniques. La moelle réagit énergiquement dans la tuberculose; qu'on utilise la variété humaine ou la variété aviaire, le résultat est analogue. La prolifération porte surtout sur les myélocytes; les cellules géantes sont nombreuses et volumineuses et présentent de nombreuses figures d'inclusion cellulaire. On peut trouver également des lésions sur lesquelles nous reviendrons.

On tend à admettre actuellement que les agents infectieux n'agissent que par les toxines auxquelles ils donnent naissance. Cette conclusion peut-elle s'appliquer au tissu médullaire? On est d'autant plus porté à l'admettre que de nombreuses expériences, dont quelques-unes ont été publiées[2], dont la plupart sont encore inédites, nous ont montré que les poisons les plus divers peuvent amener une prolifération des cellules médullaires : c'est ce que nous avons constaté avec le phosphore, le sublimé, l'arséniate de soude, l'oxyde de carbone. Mais ce qui est encore plus démonstratif, c'est que les toxines microbiennes agissent comme les agents figurés. A-t-on le droit de dire que la moelle réagit dans l'infection, sous l'influence des produits solubles? Si l'on remarque que les toxines staphylococciques et la tuberculine déterminent des modifications et des lésions analogues à celles qu'on observe sous l'influence du staphylocoque et du bacille du Koch, on

1. P. Haushalter et L. Spillmann, Altérations de la moelle osseuse au cours des infections et des intoxications chez les jeunes animaux, *Soc. de biologie*, 22 juillet 1899. p. 698.
2. Roger et Josué, Étude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée, *Soc. de biologie*, 27 mai 1899, p. 436.

est bien près de conclure que les microbes agissent par l'intermédiaire de leurs toxines. Ajoutons cependant que si cette conception nous semble bien probable, surtout en tenant compte des enseignements de la pathologie générale sur le mode d'action des microbes, ces expériences, en logique, ne nous permettent pas de porter cette conclusion d'une façon absolue. En le faisant, nous introduisons un nouveau facteur dans nos conclusions. Tout ce qu'on peut affirmer, c'est que les toxines ont la même action que les cultures microbiennes. Mais de là à dire que c'est par les toxines qu'agissent les microbes, il n'y a qu'un pas, et ce pas est facilement franchi, si nous nous rappelons le mode d'action des germes pathogènes. On peut donc conclure, en commettant une légère faute de logique, que c'est par les toxines que les microbes actionnent la moelle osseuse pour la mettre en activité et la faire proliférer. Faisons remarquer d'autre part, en faveur de cette opinion, que dans les cas où le microbe a été inoculé sous la peau, il reste souvent cantonné à son point d'introduction et n'envahit pas l'organisme; les ensemencements faits avec les organes, et notamment avec la moelle des os, se montrent constamment stériles.

Cette notion de l'action des microbes, par l'intermédiaire des toxines, ne nous semblant pas suffisamment précise, nous avons cherché si le staphylocoque ne produit pas une substance plus particulièrement apte à amener la réaction de la moelle, une sorte de stimuline médullaire. Dans ce but nous avons injecté comparativement à des lapins des cultures de staphylocoque stérilisées par la chaleur ou par les antiseptiques et des extraits de ces cultures, c'est-à-dire les matières que l'alcool précipite ou celles qu'il dissout. Chez tous, nous avons trouvé, dans la moelle, des modifications analogues à celles qu'on observe avec le microbe vivant; il y avait seulement quelques différences suivant les quantités introduites ou le liquide employé : l'extrait alcoolique, par exemple, s'est montré peu actif. Il est donc légitime de conclure que tous les produits staphylococciques ont le pouvoir de mettre en jeu l'activité de la moelle osseuse; ainsi s'explique le retentissement si curieux que provoque dans le tissu médullaire une suppuration même circonscrite.

Aussi bien l'explication n'est-elle pas complète et ne contente-t-elle pas tout à fait l'esprit. On peut se demander comment ces produits toxiques agissent sur le tissu médullaire; vont-ils directement impressionner la moelle osseuse, ou bien déterminent-ils la réaction par l'intermédiaire du système nerveux? Pour résoudre cette question, nous avons sectionné le sciatique ou pratiqué des hémisections de la moelle épinière chez des animaux dont les uns ont été gardés comme témoins, dont les autres ont été inoculés avec du staphylocoque. Dans aucun cas nous n'avons trouvé de différence à l'examen histologique entre le côté énervé ou hémisectionné et le côté opposé. Ces constatations négatives semblent démontrer que ce n'est pas le système nerveux qui détermine la réaction de la moelle osseuse; elles donnent un puissant appui à l'opinion d'Ehrlich qui admet que, dans la leucocytose polynucléaire neutrophile, les bactéries sécrètent des substances ayant une action chimiotactique positive pour les neutrophiles et

négative pour les éosinophiles. L'éosinophilie serait due à l'action directe des tissus nécrosés et de leurs produits [1]. Ces substances, charriées par le sang, iraient actionner directement la moelle osseuse.

Tels sont les phénomènes réactionnels que l'expérimentation a pu provoquer dans le tissu médullaire à l'aide des infections et des intoxications. Nous possédons actuellement des notions exactes sur le déterminisme de ces réactions défensives. Mais il ne s'agit pas d'un processus purement expérimental, ne se produisant que chez les animaux de laboratoire. Des phénomènes de même ordre s'observent chez l'homme. C'est cette partie de la question que nous allons aborder.

## RÉACTION DE LA MOELLE OSSEUSE CHEZ L'HOMME

La moelle osseuse de l'homme réagit également dans l'infection et l'intoxication; mais il existe quelques différences entre cette réaction et celle que l'on détermine chez le lapin. Ces différences portent surtout sur l'intensité de la réaction et la facilité avec laquelle elle se produit. En effet la moelle osseuse diaphysaire n'est presque plus représentée chez l'homme adulte que par du tissu cellulo-graisseux; elle semble avoir perdu la plus grande partie de son activité dès le jeune âge. Mais, qu'il survienne une infection ou une intoxication, elle redevient ce qu'elle était dans l'enfance; elle reprend ses fonctions pour protéger l'organisme. Ses éléments cellulaires, qui étaient d'une extrême rareté alors que les organes n'avaient pas à lutter, deviennent très nombreux; ils infiltrent les travées et donnent au tissu un aspect analogue à celui qu'on observe chez le lapin dans les mêmes circonstances.

Seulement la réaction est moins facile, moins marquée et moins intense. Le chemin à parcourir entre une moelle normale complètement graisseuse et une moelle active constituée par une nappe de cellules est en effet plus long chez l'homme que chez le lapin. Ces considérations expliquent l'aspect de certaines moelles proliférées de l'homme, et montrent encore une fois que, si le plan anatomique général et la fonction de ce tissu sont les mêmes, il existe cependant de grandes variations dans le mode de réaction suivant les espèces auxquelles on s'adresse.

A part ces quelques différences, la moelle osseuse de l'homme est analogue dans ses réactions à celle des animaux. Prenons, comme exemple de réaction neutrophilique, la moelle osseuse des tuberculeux [2] dont l'un de nous a étudié les caractères. Grohé [3] avait déjà signalé la fréquence des modifications de la moelle osseuse dans la tuberculose pulmonaire; sur 157 autopsies de phtisiques, il avait trouvé 119 moelles lymphoïdes, 13 moelles en gelée, 25 moelles grasses. Sur ces 25 moelles grasses 10 appartenaient à des individus âgés de plus de soixante ans et 5 à des sujets atteints en même temps

1. Ehrlich et Lazarus. *Die Anaemie*, p. 107 et 114.
2. Josué, Thèse de Paris, 1898.
3. Grohé, Ueber des Verhalten des Knochenmarkes in verschiedenen Krankheitszustanden. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1881, n° 44, et 1884, n° 15.

d'une affection organique du cœur. Or, suivant Grohé, la moelle reste remarquablement grasse chez les cardiaques; d'autre part la moelle reprend plus difficilement son activité chez les sujets très âgés.

La moelle osseuse à réaction neutrophile que l'on rencontre chez les tuberculeux présente des caractères analogues à ceux que l'on observe dans tous les cas où le tissu médullaire réagit de la sorte; elle servira de type à notre description. Au lieu de la couleur jaune normale, la moelle osseuse proliférée présente une coloration plus ou moins foncée, allant du rose au rouge cerise. Elle est peu consistante, molle, quelquefois même pâteuse, ce qui rend son extraction délicate. A l'examen microscopique on constate que le farcissement cellulaire ne se fait pas d'emblée dans toute l'épaisseur de la moelle. L'envahissement par les cellules n'est d'abord que partiel et, dans ces cas, la prolifération cellulaire affecte une disposition vaguement systématisée. Il semble qu'elle procède par lobules. Certains lobules, c'est-à-dire certaines régions constituées par un sinus entouré d'une portion de parenchyme médullaire, sont modifiés tandis que les voisins ne présentent pas de prolifération. Quelquefois la délimitation entre ces parties est nette et brusque. Il ne faut pas oublier cependant que cette séparation des lobules est pour une grande part schématique.

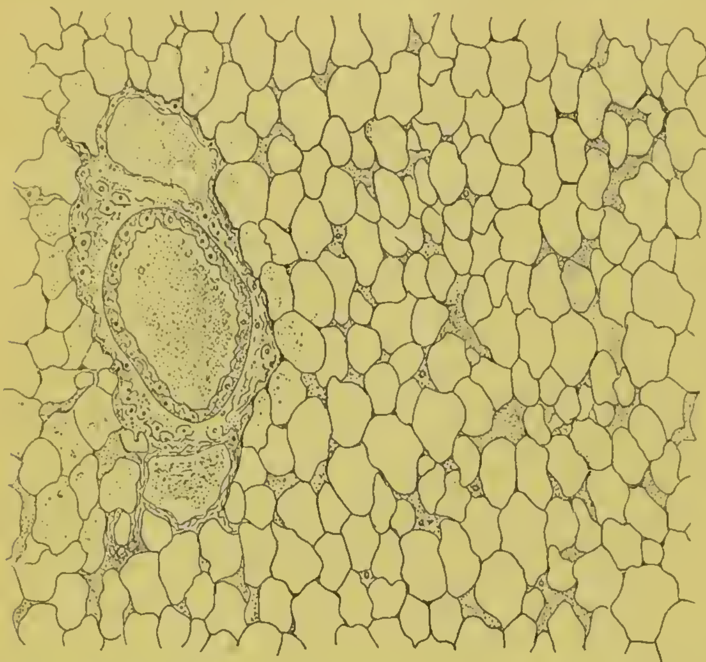


Fig. 5. — *Moelle osseuse d'homme normal.* — Sinus contenant une artère. Travées très grêles, très pauvres en cellules. Aréoles graisseuses très volumineuses. (*Comparer avec la figure 2, moelle de lapin normal*).

A un premier degré, il y a seulement élargissement des travées qui sont infiltrées d'éléments cellulaires; en même temps les aréoles graisseuses diminuent. Quand les modifications sont très marquées, des nappes cellulaires peuvent occuper une vaste surface. Mais toujours on trouve des régions, sur la même coupe le plus souvent, qui ont conservé l'aspect précédemment décrit. Même dans les parties proliférées, on distingue, par places, des aréoles graisseuses perdues, pour ainsi dire, au milieu des cellules; elles sont beaucoup plus petites que normalement et semblent comprimées, écrasées par les éléments de nouvelle formation. On voit de plus des lacs sanguins, qui sont souvent très étendus, mais présentent rarement la disposition typique autour d'une artère.

A un fort grossissement on constate que toutes les cellules sont augmen-

tées de nombre, mais ce sont les myélocytes neutrophiles qui prédominent, entremêlés à toute la série des intermédiaires aboutissant au polynucléaire. On trouve quelques rares éosinophiles; les normoblastes sont en quantité variable, toujours moins abondants que les cellules précédentes. Les cellules géantes présentent en général un volume moindre que chez le lapin. Peu nombreuses, par rapport aux autres cellules, elles ont cependant considérablement proliféré, puisque, comme nous l'avons vu, on ne peut déceler ces éléments dans les coupes de moelles graisseuses. Leur protoplasma, fortement coloré en rose par l'éosine, est limité le plus souvent par un contour net, arrondi, quelquefois ovalaire ou irrégulier. Les noyaux sont beaucoup moins volumineux que dans les cellules géantes du lapin. Souvent on trouve plusieurs noyaux bien colorés en violet intense par l'hématéine; parfois ces noyaux sont comme plissés et ratatinés. D'autres cellules renferment un noyau unique central, souvent disposé en croissant; il est quelquefois un peu contourné et plissé, mais jamais il ne présente les plicatures et bosselures multiples que nous avons décrites chez le lapin. Le réseau chromatique est moins délié et ne donne pas les figures élégantes que l'on observe chez cet animal. Au milieu de tous ces éléments on trouve toujours dans les moelles actives des amas de pigment colorés en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque.

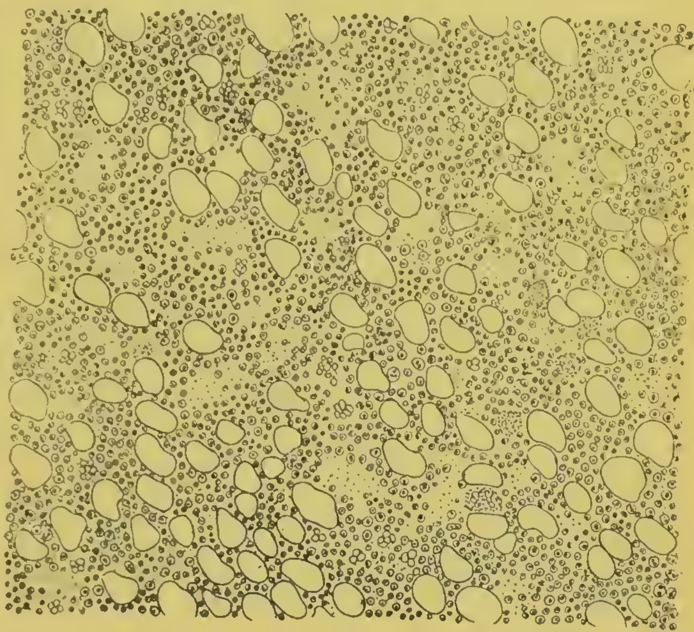


Fig. 6. — *Moelle osseuse d'homme, en réaction neutrophile.* — Augmentation énorme du nombre des cellules; les aréoles sont beaucoup moins nombreuses et moins volumineuses qu'à l'état normal. (*Comparer avec la fig.* 5.)

Tels sont, variables dans leurs détails, suivant les cas, les caractères de la moelle osseuse en réaction neutrophile. Mais, de même que nous avons signalé la possibilité de produire expérimentalement une réaction normoblastique du tissu médullaire chez le lapin, de même on a observé, dans certains cas, la réaction normoblastique de la moelle osseuse chez l'homme. Pour préciser les caractères de cette réaction spéciale, il est utile de choisir un autre exemple. Il est une maladie, qui, suivant la forme clinique qu'elle revêt, peut provoquer ces deux modes de réaction : c'est la variole. Dès 1873, Golgi[1] a admirablement décrit les caractères de la moelle osseuse dans la variole pustuleuse et dans la variole hémorragique. Il a

1. Golgi, Sulle alterazioni del midollo del ossa nel vainolo. *Rivista clinica di Bologna*, 1873, p. 238.

montré que dans la première il y a réaction des cellules blanches; dans la seconde, réaction des éléments à hémoglobine. Étudiant 25 cas de variole hémorragique et 40 de variole pustuleuse, il établit que la moelle est abondante, grise ou gris rouge, de consistance pultacée dans la variole ordinaire. Au microscope il constate une augmentation très considérable des cellules blanches avec des noyaux en division, par contre les globules rouge nucléés sont relativement peu abondants. Dans un cas de variole pustuleuse que nous avons eu l'occasion d'étudier, nous avons trouvé des modifications analogues; il est vrai qu'il s'agissait d'un enfant et par suite nos constatations étaient moins probantes.

Par contre, dans la variole hémorragique, le tissu médullaire présente des modifications témoignant d'une réaction normoblastique des plus intenses et des plus spécialisées. Il est rouge, si fluide qu'il s'écoule comme du sang pur et donne un liquide renfermant quelques grumeaux qu'il est difficile de dilacérer. Au microscope Golgi a observé des hémorragies diffuses dans tous les espaces médullaires; les cellules blanches ont diminué de quantité dans des proportions extraordinaires, une partie de celles qui restent présente des lésions de dégénérescence graisseuse. Par contre les globules rouges nucléés sont extraordinairement nombreux. En un mot, dans la variole pustuleuse beaucoup de cellules blanches, peu de globules rouges à noyaux; dans la variole hémorragique peu de cellules blanches, quantité énorme de globules rouges nucléés, réaction normoblastique intense.

Cette réaction normoblastique de la moelle des os, nous l'avons observée également dans un cas de purpura toxique. La moelle osseuse était rouge et fluide. A l'examen histologique, on constate une prolifération cellulaire extrêmement intense; toute la coupe est presque complètement transformée en une nappe de cellules, il ne reste plus que quelques rares aréoles graisseuses. Or ces cellules sont presque uniquement des globules rouges nucléés, facilement reconnaissables à leur noyau rond, très foncé et homogène. Il existe de ci de là quelques myélocytes, mais ils sont en infime minorité. Les coupes présentent donc un aspect très particulier.

Grohé signale également un cas de maladie de Werlhof chez un homme de trente-trois ans. Il note, sans insister autrement, une énorme quantité de globules rouges à noyaux. Il s'agissait donc encore d'une réaction normoblastique de la moelle des os.

Si nous comparons les cas où on a observé la réaction normoblastique chez l'homme, nous voyons qu'il s'agit de maladies s'accompagnant d'hémorragies du côté de la peau et des organes. Il y a sans doute un rapport à établir entre les phénomènes hémorragiques et l'état de la moelle. Peut-être, en examinant avec soin le tissu médullaire dans tous les cas de ce genre, arriverait-on à éclaircir la physiologie pathologique de certaines manifestations hémorragiques multiples dans les infections et les intoxications, manifestations dont les causes et le mécanisme sont encore obscurs.

Tels sont, fixés d'après quelques exemples, les caractères de la moelle osseuse en réaction neutrophilique et normoblastique chez l'homme; nous

allons maintenant énumérer les circonstances dans lesquelles on a observé ces réactions.

La moelle osseuse de l'homme réagit dans la plupart des infections. Cependant, pour les raisons que nous avons exposées plus haut, la moelle diaphysaire ne présente pas, dans tous les cas, l'aspect du tissu proliféré. C'est ce qui ressort également des recherches de Grohé qui portent sur 431 individus ayant succombé aux affections les plus diverses.

Cet auteur classe les moelles osseuses qu'il a observées en trois catégories : moelle grasse, moelle lymphoïde, moelle en gelée. Si nous relevons les cas où l'infection est certaine, nous trouvons que la proportion des moelles lymphoïdes et en gelée est de 77 pour 100 contre 23 pour 100 de moelles grasses. Comme on le voit, la proportion est très forte, surtout si l'on tient compte de ce fait, sur lequel nous insisterons plus loin, que certaines moelles grasses macroscopiquement présentent cependant un certain degré de prolifération.

De ses nombreuses observations, l'auteur conclut que la moelle ne devient lymphoïde que dans les maladies chroniques entraînant une émaciation considérable, et il admet que les modifications du tissu médullaire sont plutôt en rapport avec la destruction qu'avec la production des éléments figurés du sang. La présence de pigment dans les moelles en activité semble bien établir, en effet, que des éléments du sang sont détruits et remaniés dans le tissu médullaire. Nous ferons cependant deux observations. La première c'est que la prolifération s'observe aussi dans les infections aiguës, comme Grohé lui-même l'a constaté dans cinq cas d'infection puerpérale. En second lieu, la forte proportion de moelles lymphoïdes, dans certaines infections chroniques, semble prouver que chez l'homme le tissu médullaire des diaphyses osseuses a besoin, pour réagir, d'une incitation ou très puissante ou très prolongée, mais elle ne démontre nullement la prédominance des processus destructifs. Grohé fait encore remarquer que dans les affections du cœur la moelle des os reste toujours grasse; l'influence des cardiopathies est tellement marquée que chez cinq individus atteints à la fois d'une tuberculose pulmonaire et d'une affection cardiaque la moelle ne put entrer en prolifération.

Golgi [1], dans son travail sur la moelle osseuse de la variole, a signalé un cas de typhus pétéchial où la moelle moyennement abondante, de couleur rouge gris, gélatineuse, contenait une grande quantité de cellules blanches et de cellules géantes.

Dans l'infection staphylococcique le tissu médullaire est en réaction manifeste [2]; assez fortement congestionné par places, il renferme de nombreuses cellules qui élargissent les travées et compriment les alvéoles graisseuses. Les éléments de la série blanche sont les plus abondants; les globules rouges à noyau sont relativement moins nombreux. Il existe un grand nombre de cellules géantes, arrondies ou polygonales ayant toutes un proto-

1. Golgi, *loco citato*.

2. Roger et Josué, Des modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection staphylococcique, *Soc. de biologie*, 27 mars 1897, p. 322; *Presse médicale*, 31 mars 1897.

plasma rosé et contenant pour la plupart 3 ou 4 noyaux. Ces cellules sont moins volumineuses que chez les animaux; elles atteignent rarement 30 à 35 μ. L'aspect de la moelle osseuse est tout à fait analogue dans les cas d'infection à streptocoque.

La diphtérie, par contre, ne semble pas déterminer de réactions intenses dans la moelle humaine. Dans des cas de diphtérie toxique, chez l'adulte, nous avons trouvé des moelles dont la partie centrale paraissait normale; mais à la périphérie de la coupe des cellules infiltraient les travées en les élargissant et formaient des amas par places. Sans être intense, la réaction est donc incontestable.

Dans deux cas de scarlatine, nous avons constaté une fois une moelle absolument normale, une autre fois une légère réaction du tissu médullaire.

Si, chez l'homme adulte, la moelle osseuse semble présenter une sorte de résistance passive à la réaction, résistance qui cependant est assez facilement vaincue, chez l'enfant elle prolifère très facilement. Dans la rougeole maligne, la méningite suppurée, la broncho-pneumonie, P. Haushalter et L. Spillmann[1] ont observé des phénomènes réactionnels très intenses portant surtout sur les grosses cellules blanches et les cellules géantes.

Jusqu'ici nous avons décrit la réaction de la moelle des os, nous avons noté les modifications histologiques qui en sont l'indice. Mais il n'y a pas, dans ces cas, de lésion, d'altération du tissu. Il s'agit d'une modification fonctionnelle : on surprend la moelle en pleine activité. Les changements sont simplement dus à ce que l'on examine le tissu à des stades différents de sa fonction. De même que les glandes présentent des aspects histologiques variables sans que l'on soit en droit de dire qu'il existe des lésions, suivant qu'elles sont à l'état de repos ou d'activité sécrétoire, suivant que l'excitation nerveuse est forte ou faible, de même la moelle des os est le siège de modifications de texture en rapport avec son activité fonctionnelle.

A côté de ces modifications de la moelle qui sont à la limite indécise de l'état de santé et de l'état de maladie, puisqu'elles sont l'indice de la lutte contre l'agent pathogène, on peut observer dans le tissu médullaire de véritables lésions qu'il nous faut maintenant passer en revue.

## LÉSIONS DE LA MOELLE OSSEUSE DANS LES INFECTIONS

Les lésions de la moelle osseuse dans les infections peuvent porter sur les éléments cellulaires, sur les vaisseaux et sur la trame conjonctive du tissu.

Une première altération, surtout fréquente dans les infections aiguës, est caractérisée par la disparition du noyau. Elle est extrêmement marquée dans l'infection charbonneuse expérimentale que nous prendrons comme type de la description. A côté des myélocytes normaux, on en voit un grand

1. P. Haushalter et L. Spillmann, Altérations de la moelle osseuse au cours des infections chez l'enfant, *Soc. de biologie*, 22 juillet 1899, p. 696.

nombre dont la chromatine nucléaire s'est fragmentée et réunie en petits grumeaux contenus dans l'enveloppe du noyau. Ailleurs, ce noyau, dont on ne distingue plus du tout la substance chromatique, est simplement représenté par sa membrane renfermant une substance colorée en rose brillant par l'éosine. A un dernier degré, le noyau a complètement disparu et la cellule ne forme plus qu'une masse rouge uniforme. Ces éléments nécrosés, à contours irréguliers, donnent à la préparation un aspect spécial; ils sont d'autant plus nombreux que l'infection charbonneuse a évolué plus rapidement.

A côté de la disparition du noyau, il convient de noter une lésion inverse. Le noyau des cellules géantes et des myélocytes fixe, dans certains cas, les substances colorantes avec une intensité anormale. La chromatine est dissoute dans la substance nucléaire et tout le noyau se colore en masse. Nous avons vu que cette modification des réactions colorantes a été considérée par Arnold comme le premier stade de la division par fragmentation indirecte, mais que Denys et Demarbaix ont objecté qu'il s'agissait d'une altération cadavérique. Or, on constate parfois cette lésion sans que l'on puisse faire intervenir les modifications survenues après la mort. Trambusti l'a observée dans l'intoxication diphtérique et nous l'avons trouvée à un degré très marqué dans l'intoxication par le phosphore. Ces faits établissent un nouveau rapprochement entre les lésions purement toxiques et les altérations toxi-infectieuses.

En certains cas, le protoplasma lui-même perd ses réactions colorantes; en d'autres, il renferme une sorte de fente vacuolaire qui entoure le noyau et semble le séparer de la masse protoplasmique.

Les lésions de nécrose cellulaire seraient particulièrement marquées, suivant Chiari[1], dans la variole, ordinaire ou confluente. Cet auteur a constaté de petits foyers de nécrose cellulaire qu'il désigne, à tort, sous le nom d'ostéomyélite varioleuse. Ces foyers se présentent sous forme de taches blanches, grises ou jaunâtres et sont caractérisés par la production d'un exsudat fibrineux et par la présence de cellules d'aspect épithélioïde; celles-ci sont des produits de transformation des cellules médullaires avec disparition du noyau dans un certain nombre d'entre elles. Ces foyers de nécrose ne suppurent jamais.

A côté des lésions cellulaires, ou indépendamment d'elles, on constate quelquefois des lésions conjonctives. Parmi celles-ci la plus fréquente est la sclérose. Prenons comme type la moelle scléreuse que l'on observe souvent chez les tuberculeux (Josué). Elle est jaune, de consistance ferme. Si on l'examine au microscope, on constate que les travées sont élargies; limitées par d'assez larges tractus conjonctifs et parcourues par de fines fibrilles, elles contiennent peu d'éléments cellulaires. Les artères sont souvent épaissies et entourées d'une gangue scléreuse, formée de fibres serrées. La sclérose coexiste fréquemment avec la prolifération cellulaire; les deux lésions sont alors nettement séparées et se produisent dans des régions différentes du

1. Chiari, Ueber Osteomyelitis variolosa, *Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anat.*, vol. 13, 1893, p. 13.

tissu médullaire. L'un de nous a reproduit expérimentalement cette sclérose de la moelle des os, soit à l'aide des cultures de tuberculose, soit avec la tuberculine (Josué). Il s'agit donc dans ces cas de scléroses à distance déterminées par le poison tuberculeux, analogues à celles qu'on a observées ou produites dans d'autres organes, dans le foie (Hanot et Gilbert), les muscles (Cadiot, Gilbert et Roger, Klippel), l'endocarde (Teissier), le pancréas (Carnot), la glande thyroïde (Roger et Garnier).

Les vaisseaux présentent parfois des lésions marquées. Chez cinq enfants qui étaient atteints de gastro-entérite chronique et succombèrent à des bronchopneumonies, Haushalter et Spillmann ont trouvé des lésions marquées d'endartérite et de périartérite. Dans un cas de tuberculose avec dégénérescence amyloïde des viscères, l'un de nous a constaté des lésions de dégénérescence amyloïde des vaisseaux de la moelle.

Enfin des tubercules miliaires peuvent se développer dans le tissu médullaire dans les cas de tuberculose aiguë. Ces tubercules ont la structure habituelle, et peuvent être reproduits expérimentalement en inoculant des cultures de tuberculose dans la moelle osseuse.

*
* *

L'étude des modifications que présente la moelle osseuse au cours des infections et des intoxications est un des exemples les plus saisissants qu'on puisse citer des synergies fonctionnelles et des sympathies morbides. Même quand elle paraît limitée à une portion restreinte, même quand elle semble cantonnée en un point circonscrit, l'infection provoque dans l'organisme tout entier des manifestations réactionnelles. Envisagée à ce point de vue, l'histoire des réactions ostéomédullaires nous apparaît comme un chapitre d'une étude plus générale. Il semble cependant que les modifications qui surviennent dans la moelle osseuse sont plus marquées et plus appréciables que dans tout autre tissu. Ces modifications sont de deux ordres : les unes représentent des réactions fonctionnelles; les autres des altérations pathologiques. Les premières traduisent le réveil de l'activité du tissu; elles nous font saisir la genèse des éléments cellulaires qui, charriés par le sang, seront transportés aux points attaqués par les germes infectieux et tenteront de les arrêter et de les détruire. Les secondes sont les conséquences de l'attaque dirigée par les agents pathogènes : elles nous montrent l'étendue des lésions qu'ils peuvent déterminer dans les parties constituantes de la moelle osseuse : cellules, tissu conjonctif, tissu vasculaire.

Ainsi, dans toute infection retentissant sur la moelle osseuse, il faut, à côté des altérations proprement dites, envisager les modifications réactionnelles. Ces modifications ne constituent pas de véritables lésions; elles se trouvent sur la limite indécise qui sépare l'état normal de l'état pathologique. Elles traduisent la lutte de l'organisme contre ses ennemis et nous montrent ses moyens de défense. Décrire l'état anatomique des tissus pendant l'infection, c'est en quelque sorte décrire l'état de la fédération organique pendant la guerre. Les lésions qu'on y constate ne sont que les dégâts et les cadavres résultant de la lutte.

Coulommiers. — Imp. Paul BRODARD.